

Influensavaksinerings – hvorfors, for hvem og med hvilken vaksine?

Sammendrag

Årlig blir 5–10 % av alle nordmenn syke av influensa. Enkelte grupper, som eldre og personer med alvorlig bakenforliggende sykdom, har økt risiko for alvorlig forløp, komplikasjoner og død. Årlig influensavaksinasjon reduserer risikoen for pneumoni, sykehusinnleggelse og død hos risikogrupperne. For pasienten fører vaksinasjon av helsearbeidere til redusert dødelighet i løpet av vintersesongen. I Norge tilhører rundt 900 000 personer en risikogruppe og bør få tilbud om vaksinasjon. For sesongen 2005/06 var vaksinasjonsdekningen på ca. 45 % i risikogrupperne. Målet er 75 % innen 2010. Egenopplevd behov for vaksinasjon er ofte avgjørende for om en person lar seg vaksinere eller ei. Helsepersonell spiller en viktig rolle i å øke bevisstheten og formidle kunnskap om influensa og vaksinasjon. Bruk av personlig invitasjon og arrangering av massevaksinasjonsdager er effektive metoder for å få opp vaksinasjonsdekningen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Marianne Bergsaker
marianne.bergsaker@fhi.no
Olav Hungnes
Bjørn Iversen
Divisjon for smittevern
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Hvert år blir 5–10 % av alle nordmenn syke av influensa, og kanskje like mange smittes uten å vite om det. Influensa er en av hovedårsakene til luftveisinfeksjoner og en viktig årsak til sykehusinnleggelse og død, spesielt blant eldre mennesker. Vaksine er et viktig redskap i å forebygge sykdommen. Mange land, deriblant Norge, har anbefaling for

bruk av vaksine, men det distribueres langt færre doser enn det anbefalingene skulle tilsi. Influensavirus forandres stadig, det er derfor nødvendig å endre vaksinen hvert år. Neste gang et dramatisk forandret virus oppstår og utløser en ny influensapandemi, vil behovet for vaksine bli ekstra stort.

Sykdommen

Influensa er forårsaket av influensavirus og gir typisk plutselig innsettende allmenntilstand med feber, hodepine, muskelverk og nedsatt allmenntilstand samt tørrhoste. Det kliniske bildet varierer sterkt blant annet avhengig av virus, smittedose, pasientens alder, bakenforliggende sykdommer og immunitet etter tidligere kontakt med beslektede influensavirus. Enkelte grupper som eldre og personer med alvorlig bakenforliggende sykdom, har økt risiko for alvorlig forløp, komplikasjoner, særlig bakteriell pneumoni, og død. En svensk undersøkelse har beregnet overdødeligheten under en gjennomsnittlig influensasessong til 3 000 personer (1). Tilsvarende beregninger er ikke gjort for Norge.

Gjennomgått influensa eller vaksinasjon gir delvis beskyttende immunitet, best mot samme eller et liknende virus. Siden barn har vært eksponert for færre influensavirus, er de mer mottakelig for smitte. Spredning av influensa kan derfor lettere skje blant barn, for eksempel i skoler.

Epidemiologi

Vanlig influensa har en inkubasjonstid på 1–3 dager, og en person er vanligvis smitteførende fra tiden rundt symptomdebut og 3–5 dager fremover, barn ofte noe lenger (2). Asymptomatiske individer kan også være smittsomme. Epidemiologisk forekommer sykdommen i tre hovedformer hos mennesker:

Sesonginfluensa

Hver vinter, vanligvis i desember eller januar (aldri før uke 46 eller etter uke 10), starter influensautbrudd av varierende omfang. Utbruddet varer i 6–8 uker og domineres gjerne av ett av våre tre vanlige influensavirus. Sporadiske importtilfeller kan forekomme hele året. Neste sesongs utbrudd har sitt utspring i beslektede virus som sirkulerer i andre deler av verden. Således varierer gjerne virus fra sesong til sesong, mens det oftest er lite variasjon mellom virus forskjellige steder i verden i én og samme periode.

Influensa som zoonose

Mennesker kan i sjeldne tilfeller smittes av ikke-mennesketilpassede influensavirus fra dyr, hovedsakelig fugl (3) og svin (4). Slike infeksjoner fører som regel ikke til videre smitte blant mennesker. Etter 1997 har et høypatogent fugleinfluensavirus av subtype H5N1 forårsaket en stor epizooti blant fugler over store deler av Eurasia og Afrika med 244 bekreftede humantilfeller per 8. september 2006 (5). De få som smittes, har meget høy risiko for alvorlige sykdomsforløp. 143 dødsfall er bekreftet.

Pandemisk influensa

Med noen tiårs mellomrom forekommer influensapandemier (6). Dette er epidemier forårsaket av et influensa A-virus med et nytt hemagglutinin som hele eller størstedelen av befolkningen fullstendig mangler immunitet mot. Tidligere pandemier er blitt utløst ved at det har oppstått kryssninger mellom influensavirus fra fugl og mennesker (i 1957 og 1968) (7), eller ved at et fuglevirus gradvis har ervervet tilpasninger som til slutt har gitt de nødvendige egenskapene (i 1918) (8).

Det er stor variasjon i pandemiens alvorlighet, men nesten alle fører med seg overbelastning av helsetjenester, økt dødelighet og svikt i viktige samfunnsfunksjoner grunnet høyt sykefravær. Pandemier har som regel kommet i flere påfølgende bølger og kan komme når som helst på året. Det nye influensa A-viruset går i de påfølgende sesongene over til å bli vanlig sesonginfluensa, mens det forrige A-viruset gjerne fortreges.

De siste hundre årene har pandemier introdusert influensa av subtypene H1N1 (1918–57), H2N2 (1957–68), H3N2 (1968 og senere). I 1977 ble subtypen H1N1 reintrodusert uten at dette førte til pandemisk utbrudd og uten å utkonkurrere den eksisterende H3N2-subtypen.

Hovedbudskap

- Stadig forandring i influensavirus nødvendiggjør årlig vaksinerings
- Høy vaksinasjonsdekning blant risikogrupper reduserer alvorlig sykdom og død
- Massevaksinasjon er et effektivt tiltak for å oppnå høy vaksinasjonsdekning



Folkehelseinstituttet kjøper inn og distribuerer influensavaksinen til risikogruppene. I år sendes det ut over 500 000 doser til kommunehelsetjenesten som står for vaksineringen. Under en kort og hektisk periode på høsten pakkes og sendes influensavaksinen ut fra Folkehelseinstituttets lager.
Foto Anne Lene Solbakken/Folkehelseinstituttet

Overvåking

I Norge overvåkes influensa for å påvise begynnelse, slutt og størrelse av utbruddet, hvilke grupper som rammes og hvilke virus som sirkulerer. Totalt 201 fastlegekontorer og legevakter rapporterer forekomsten av klinisk influensa hver vinter til Folkehelseinstituttet. Om lag 70 leger sender også nasopharynxprøver til Folkehelseinstituttet for undersøkelse på influensavirus. I tillegg rapporterer landets medisinsk-mikrobiologiske avdelinger alle funn de gjør av influensavirus som ledd i klinisk diagnostikk. Mange virusprøver sendes også inn fra disse laboratoriene. Virus detaljkarakteriseres blant annet for å fastslå likhet med virusstammer som inngår i influensavaksinen. Alt foregår i nært internasjonalt samarbeid gjennom Verdens helseorganisasjon og European Influenza Surveillance Scheme (EISS).

Influensavaksiner

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

En vaksine som gis intranasalt og som består av levende, svekkede influensavirus er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge.

Fordi influensavirus stadig endrer seg, vil immunitet etter gjennomgått sykdom eller vaksinasjon være begrenset mot nye virus.

Det er foreløpig ikke funnet konserverte deler av viruset som er immunogene nok til å gi beskyttelse mot alle influensavirus.

Bivirkninger

Opptil 10 % av influensavaksinerte beskriver reaksjoner som rødhet, ømhet og hevelse på stikkstedet og lette allmennsymptomer med feber og generell uvelfølelse. Forekomsten av alvorlige, nevrologiske bivirkninger er svært sjeldne og overvåkes nøye. Under massevaksinasjon mot «svineinfluensa» i USA i 1976/77 ble forekomsten av Guillain-Barrés syndrom beregnet til å være i underkant av ett tilfelle per 100 000 vaksinerte (9). I den siste store studien av alvorlige, nevrologiske komplikasjoner til sesonginfluensavaksinasjon fant man en overhyppighet av Guillain-Barrés syndrom på ca. ett tilfelle per en million vaksinerte (10). Dette er langt færre enn det antall dødsfall man unngår ved å vaksinere.

I løpet av årene 1996–2003 ble det totalt utlevert nær 3,5 millioner doser influensavaksiner her i landet. For denne perioden mottok Folkehelseinstituttet i alt 83 meldinger om uønskede hendelser etter influensavaksinasjon. De aller fleste uønskede hendelsene var lette og kortvarige. Fire av hendelsene førte til sykehusinnleggelse. Ved et av disse tilfellene døde personen i tilslutning til influensavaksineringen. Det var ingen holdepunkter for sammenheng med selve vaksinen, men vasovagalt blodtrykksfall med påfølgende hjertestans i tilslutning til stikkprosedyren kan ha vært medvirkende årsak til dødsfallet. Med unntak av denne hendelsen, ga ingen varig skade.

Effekt

Antall tilfeller av ukomplisert influensa er vanligvis høyest blant barn under skolealder. Hos eldre og personer med kronisk hjerte-

og lungesykdom, nedsatt immunforsvar, nyresvikt og metabolske sykdommer har sykdommen oftere et mer alvorlig forløp med økt risiko for sykehusinnleggelse og død (11–15). Disse, samt nærkontakter til personer som ikke bør få influensa, anbefales vaksinasjon (ramme 1).

Den målte effekten av vaksinasjon varierer en god del, og mange studier er gjort på risikogrupper. Gjennomgående funn er at vaksinasjon reduserer risikoen for pneumoni, sykehusinnleggelse og død hos eldre under en influensaepidemi. I en metaanalyse av 20 kohortstudier var den estimerte vaksineeffekten for å forebygge luftveissykdom, pneumoni, sykehusinnleggelse og død henholdsvis 56 %, 53 %, 50 % og 68 % (12). Effekten av å forebygge bekreftet influensa

Ramme 1

Personer som spesielt vil ha nytte av vaksinasjon

- Voksne og barn med:
 - alvorlige lungesykdommer
 - kronisk hjerte- og karsykdommer
 - sykdommer som gir nedsatt infeksjonsresistens
 - personer med diabetes mellitus type 1 og 2
- Beboere på alders- og sykehjem
- Alle personer over 65 år
- Nærkontakter til personer som ikke bør få influensa:
 - helsepersonell som tar hånd om personer i risikogrupper/syke
 - husstandsmedlemmer til personer med risikosymptomer

Ramme 2**Noen grunner til at folk ikke lar seg vaksinere**

- Ikke behov
- Tror ikke de tilhører en risikogruppe
- Tror de har tilstrekkelig motstand mot influensa
- Anser ikke influensa som en alvorlig sykdom
- Føler seg friske
- Ikke fått råd om vaksinasjon
- Frykt for bivirkninger
- Helsepersonell har frarådet dem å la seg vaksinere
- Manglende tilgjengelighet
- Pris

og influensaliknende symptomer varierer fra ingen til delvis beskyttelse og er svært avhengig av om personen er hjemmeboende eller bor i sykehjem (16, 17). I en Cochrane-oversikt fra 2004 som inkluderte 25 undersøkelser med totalt 59 566 friske voksne i aldersgruppen 16–60 år, var effekten av inaktivert vaksine mot serologisk påvist influensa og klinisk influensa henholdsvis 70 % og 25 % (18).

Noen enkeltstudier

En stor amerikansk studie inkluderte over 140 000 hjemmeboende eldre hvert år over to sesonger (1998/99 og 1999/2000) (13). Korrelasjon mellom vaksinstamme og sirkulerende virus var god begge sesonger. Vaksinasjonsdekningen var på 55–60 %. Det var færre innleggelser blant de vaksinerte enn blant de uvaksinerte. For pneumoni/

influenzasykdom var reduksjonen 32 % og 29 % i de to sesongene, for hjertesykdom 19 % for begge sesonger og for hjerneslag 16 % og 23 %. Dødelighet uansett årsak var 48 % og 50 % lavere hos vaksinerte. For å forhindre ett dødsfall måtte man vaksinere ca. 100 personer (95 og 118 i de to sesongene). For å forhindre enten sykehusinnleggelse eller død var antallet som måtte vaksinere ca. 65 personer.

I en stor studie fra Sverige ble nesten 260 000 personer over 65 år invitert til å delta i en vaksinasjonskampanje i 1998/99 og 1999/2000 (14, 15). Henholdsvis 39 % og 48 % ble vaksinert med influensavaksine eller 23-valent pneumokokkvaksine eller begge. Det ble påvist lavere forekomst av influensasjukdom, pneumoni og invasiv pneumokokksykdom hos de vaksinerte enn hos de uvaksinerte. Ved sykehusinnleggelse var gjennomsnittlig liggetid for vaksinerte 5,2 dager for influensa og 9,9 dager for pneumoni, mens den for uvaksinerte var henholdsvis 7,5 og 11,3 dager. Færre sykehusinnleggelser og kortere liggetid for dem som var vaksinert, førte til at totalt antall sykehusdager ble redusert med henholdsvis 56 % for personer med influensa, 38 % for pneumoni og 48 % ved invasiv pneumokokksykdom. Som i den amerikanske undersøkelsen fant man lavere dødelighet pga. pneumoni, hjertesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom og lavere generell dødelighet blant vaksinerte. Samtidig vaksinering med begge vaksiner ga forsterket effekt. Det var ingen økt dødelighet blant de vaksinerte i perioden etter influensasessongen.

I en studie fra Nederland undersøkte man om influensavaksinasjon av høyrisikopasienter førte til redusert antall pasientkontakter for allmennpraktikere (november 1999 – mars 2002) (19). I år med en «mild» influensasessong var det ingen reduksjon i antall kontakter. Ved en «normal» influensasessong var det en klar nedgang i antall kontakter. For pasienter med kardiovaskulær sykdom og diabetes mellitus var denne reduksjonen statistisk signifikant.

I en annen nederlandsk studie ble vel 26 000 personer over 65 år fulgt gjennom seks år (20). Vaksinasjonsdekningen var på 64–74 %. Knappt 20 % ble aldri vaksinert i løpet av studieperioden. Ved studiestart hadde vel 50 % risikofaktorer som høyt blodtrykk og kronisk kardiovaskulær sykdom. Første vaksinedose førte til en ikke-signifikant reduksjon i dødsrisiko på 10 %. Ved revaksinasjon ble dødsrisiko redusert med om lag en firedel og ved avbrudd i vaksinasjonen økte den tilsvarende. Den positive effekten av vaksinasjon ble gjenfunnet hvis man gjenopptok vaksinasjonen. I hele populasjonen forhindret man ett dødsfall for hver 302 som ble vaksinert, og ett dødsfall for hver 195. person som ble revaksinert.

Andre faktorer

Immunresponsen etter vaksinasjon er bedre hos unge enn hos eldre, men moderat trening

hos eldre kan bedre immunresponsen ved influensavaksinasjon (21).

Vaksinasjon av risikogrupper

Det er anslått at om lag en femdel av en befolkning tilhører en risikogruppe og derfor bør tilbys influensavaksine (22). For Norge skulle det bety rundt 900 000 mennesker. Folkehelseinstituttet har gjennom flere år sendt ut om lag 300 000 doser til bruk i risikogrupperne, svarende til en vaksinasjonsdekning på ca. 33 %. For de siste sesongene har anvendelsen økt noe. For sesongen 2005/06 ble det på landsbasis totalt solgt nærmere 565 000 doser. Av disse distribuerte Folkehelseinstituttet knapt 403 000 doser til risikogrupperne, dvs. en vaksinasjonsdekning på ca. 45 % i risikogrupperne. Likevel er vaksinasjonsdekningen i Norge langt dårligere enn de fleste andre land, både i Norden og i resten av Europa (23). Det er også et stykke frem til Verdens helseorganisasjons mål med 75 % dekning innen 2010. Et av tiltakene myndighetene har iverksatt for å bedre dekningen i Norge, er bevilgninger for innkjøp av influensavaksine til risikogrupperne for sesongen 2006/07. I tillegg er forslag til ny vaksineforskrift sendt ut på høring. Her foreslås det at kommunene skal ha plikt til å tilby influensavaksine til risikogrupperne.

Flere studier har sett på hva som er avgjørende for om en person lar seg vaksinere mot influensa eller ikke (24, 25). Et fellestrekk for disse undersøkelsene er betydningen av egenopplevd behov for vaksinasjon (ramme 2). I en studie fra Sverige med 210 personer over 75 år var vaksinasjonsdekningen 30 %, og halvparten av de uvaksinerte oppga som grunn at de ikke hadde behov for å bli vaksinert. Hos ca. en firedel av de uvaksinerte var manglende anbefaling fra helsepersonell årsaken, 5 % av de uvaksinerte var anbefalt ikke å la seg vaksinere (24).

Bruk av personlig invitasjon til vaksinasjon og massevaksinasjon har vist seg å være svært effektivt for å øke vaksinasjonsdekningen (ramme 3). Videre er det viktig å skape økt bevissthet og kunnskap om influensa og vaksinasjon hos målgruppen gjennom bruk av helsepersonell. Det er også viktig å ha retningslinjer for allmennpraktikerens rolle, ikke minst for å identifisere høyrisikopasienter gjennom bruk av dataprogram. Helsepersonellens egne holdninger til influensavaksinasjon og formidling av disse spiller også en ikke ubetydelig rolle (26, 27).

Vaksinasjon av helsepersonell

Helsearbeidere er mer utsatt for influensasmitte enn mange andre arbeidstakere og får ofte økt arbeidsbelastning i influensaperioder, både pga. økt sykkelighet blant pasienter og økt sykefravær blant kolleger. I tillegg omgås de personer i risikogrupperne og bør derfor ikke være smittespredere.

I etterkant av en influensasessong har ofte langt flere vært utsatt for viruset enn dem

Ramme 3**Faktorer som har vist seg nyttige for å øke vaksinasjonsdekningen**

- Sende personlig brev
- Ha spesielle vaksinasjonstider
- Retningslinjer for allmennpraktikerens rolle vedrørende influensavaksinasjon
- Økt bevissthet og kunnskap om influensa og vaksinasjon hos målgruppen ved bruk av helsepersonell og andre informasjonskilder som:
 - video
 - informasjonsbrosjyrer
 - artikler i ikke-faglig presse
 - nettside
 - pressekonferanse
 - informasjon via lokal TV- eller radio-stasjon

som kan huske å ha gjennomgått sykdom (28). I år med større utbrudd er det vist at uvaksinerte helsearbeidere som arbeider med risikopasienter, hadde 35 % høyere fravær enn i resten av året og at fraværet lå høyere enn for resten av sykehuset. For dem som var vaksinert, var det ingen signifikant forskjell i fraværet gjennom året (29). Andre studier bekrefter disse funnene og viser i tillegg at helsearbeidere har en tendens til å gå på jobb til tross for influensa med feber (30). Ved vaksinasjon av en gruppe i befolkningen kan en for visse sykdommer, som influensa, oppnå beskyttelse av andre grupper i befolkningen (flokkimmunitet). Det skyldes redusert sirkulasjon av smittestoffet og redusert smittepress (31). For pasienter fører influensavaksinasjon av helsearbeidere til redusert dødelighet i løpet av vintersesongen. Hvis pasienten også er vaksinert, ser man i tillegg redusert forekomst av influensaliknende sykdom (32).

Vaksinasjon ved pandemi

Verdens helseorganisasjon har oppfordret alle land til å ha en nasjonal beredskapsplan mot pandemisk influensa. Hovedmålsettingen i den norske pandemiplanen, siste versjon fastsatt i februar 2006, er å forebygge smittespredning og redusere sykkelighet og død under en pandemi (33, 34). For helse-tjenesten er hovedutfordringen å kunne møte et kraftig økt behov for helsetjenester i en periode hvor de som arbeider i helsetjenesten selv er syke. Et viktig moment i en pandemiplan er raskt å få tilgang på en virksom vaksine og få iverksatt massevaksinering av prioriterte grupper.

Vaksine til bruk under en pandemi vil inneholde én virusstamme. Hvor mange doser som er nødvendig for å oppnå beskyttelse ved bruk av en pandemivaksine i en immunologisk naiv populasjon, er ikke avklart. Immunrespons vil blant annet avhenge av mengden antigen, bruk av adjuvans og vaksintype. Ved starten på en pandemi der man står overfor en immunologisk helt naiv befolkning, vil sannsynligvis to doser gi best effekt.

Det diskuteres om såkalt priming vil kunne gjøre en befolkning mindre sårbar i en pandemisituasjon. Priming går ut på å vaksinere før pandemiutbruddet med en allerede produsert vaksine som inneholder et virus man tror vil være nært beslektet med pandemiviruset. Det er vanskelig å velge virus til produksjon av en primingvaksine, siden viruset gjennomgår stadig endringer. En slik vaksine vil sannsynligvis ikke være optimalt tilpasset det aktuelle pandemiske viruset, men vil muligens kunne gi en kryssimmunitet som innebærer noen grad av beskyttelse mot alvorlig influensasjukdom. I tillegg kommer dilemmaet med å vaksinere mange mennesker med en vaksine hvor graden av beskyttelse er usikker, men hvor man må forvente at bivirkninger av ulik grad vil forekomme.

Norge har inngått avtale om vaksineleveranse av fire millioner doser i en pandemi-

situasjon. Avtalen gjelder primært en splittvaksine med vanlig antigenmengde (15 µg) tilpasset den aktuelle stammen. Ved behov for større antigeninnhold i vaksinen vil vi få levert et tilsvarende mindre antall doser. For at en pandemivaksine raskt skal kunne godkjennes hos legemiddelmyndighetene, lager de ulike produsentene på forhånd såkalte modellvaksiner. Disse vaksinerne kan man så gjøre utprøvinger med og søke om godkjenning for før det endelige pandemiviruset er kjent. Flere slike studier foregår eller er i ferd med å starte opp, også i Norge. Helse- og omsorgsministeren har gitt signaler om at Norge stiller seg positivt til et nordisk samarbeid for produksjon av pandemisk influensavaksine.

Konklusjon

Omfanget av vinterens influensasesong vet vi først når sesongen er over. Høy vaksinasjonsdekning blant eldre og personer med kroniske sykdommer vil være med på å redusere følgerne av sykdommen. For å nå målet er det viktig med felles innsats både fra helsepersonell, helsemyndigheter og mediene. Ved å arrangere massevaksinasjonsdager i kommunene vil flere kunne nås. Samtidig skaffer kommunene seg erfaring og kunnskap slik at de kan stå bedre rustet til å møte en pandemi. Utfordringen ligger i at dette må gjentas hvert år.

Litteratur

- Linde A, Ekdahl K, Lindbäck J et al. Aktuellt om influensa och RS i Sverige. Smittskydd 1999; 5: 110–11.
- Smittevernhåndbok for kommunehelsetjenesten. 3. utgave. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2003.
- Alexander DJ. Avian influenza viruses and human health. I: OIE/FAO International Scientific Conference on Avian Influenza, Basel. Dev Biol 2006; 124: 77–84.
- Brown IH. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. Vet Microbiol 2000; 74: 29–46.
- www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_09_08/en/index.html (14.9.2006).
- Potter CW. Chronicle of influenza pandemics. I: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, red. Textbook of influenza. Oxford: Blackwell Science, 1998.
- Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. J Virol 1989; 63: 4603–8.
- Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. Nature 2005; 437: 889–93.
- Schonberger LB, Bergman DJ, Sullivan-Bolyai SZ et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States, 1976–1977. Am J Epidemiol 1979; 110: 105–23.
- Lasky T, Terraciano GJ, Magder L et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992–1993 and the 1993–1994 influenza vaccines. N Engl J Med 1998; 339: 1797–802.
- WHO. The Weekly Epidemiological Record 2002; 77: 230–40.
- Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med 1995; 123: 518–27.
- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 1322–32.
- Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up. Vaccine 2003; 21: 3906–11.
- Christenson B, Hedlund J, Lundgren P et al. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. Eur Respir J 2004; 23: 363–8.
- Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. Lancet 2005; 366: 1165–74.
- Vu T, Farish S, Jenkins M et al. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. Vaccine 2002; 20: 1831–6.
- Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (review). Cochrane Database Syst Rev 2004; CD001269.
- Tacken MA, Braspenning JC, Berende A et al. Vaccination of high-risk patients against influenza: impact on primary care contact rates during epidemics. Analysis of routinely collected data. Vaccine 2004; 22: 2985–92.
- Voordouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. JAMA 2004; 292: 2089–95.
- Kohut ML, Arntson BA, Lee W et al. Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults. Vaccine 2004; 22: 2298–306.
- Hak E, van Essen GA, Stalman WA et al. Improving influenza vaccination coverage among high-risk patients: a role for computer-supported prevention strategy? Fam Pract 1998; 2: 138–43.
- Macroepidemiology of Influenza Vaccination (MIV) Study Group. The macro-epidemiology of influenza vaccination in 56 countries, 1997–2003. Vaccine 2005; 23: 5133–43.
- Dannetun E, Tegnell A, Normann B et al. Influenza vaccine coverage and reasons for non-vaccination in a sample of people above 65 years of age, in Sweden, 1998–2000. Scand J Infect Dis 2003; 35: 389–93.
- Kroneman M, van Essen GA, Paget JW. Influenza vaccination coverage and reasons to refrain among high-risk persons in four European countries. Vaccine 2006; 24: 622–8.
- Hak E, Hermens RP, Hoes AW et al. Effectiveness of a co-ordinated nation-wide programme to improve influenza immunisation rates in The Netherlands. Scand J Prim Health Care 2000; 18: 237–41.
- Hofmann F, Ferracin C, Marsh G et al. Influenza vaccination of healthcare workers: a literature review of attitudes and beliefs. Infection 2006; 34: 142–7.
- Elder AG, O'Donnell B, McCruden EA et al. Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993–4 epidemic: results of serum testing and questionnaire. BMJ 1996; 313: 1241–2.
- Yassi A, Kettner J, Hammond G et al. Effectiveness and cost-benefit of an influenza vaccination program for health care workers. Can J Infect Dis 1991; 2: 101–8.
- Wilde JA, McMillan JA, Serwint J et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. JAMA 1999; 281: 908–13.
- Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS et al. Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med 2001; 344: 889–96.
- Thomas RE, Jefferson TO, Demicheli V et al. Influenza vaccination for health-care workers who work with elderly people in institutions: a systematic review. Lancet Infect Dis 2006; 6: 273–9.
- World Health Organization. Assessing the pandemic threat. www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en/index.html (16.8.2006).
- Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa. Versjon 3.0. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet, 2006.

Manuskriptet ble mottatt 4.9. 2006 og godkjent 20.9. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.