

LITTERATUR

- Sandroni C, Nolan J, Cavallaro F et al. In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intensive Care Med* 2007;33:237-45.
- www.ikas.dk (21. juni 2011).
- Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2010;81:1293-304.
- Deakin CD, Nolan JP, Soar J et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010;81:1305-52.
- Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. *Resuscitation* 2004;63:233-49.
- Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003;58:297-308.
- Herlitz J, red. Nationellt register för hjärtstopp. Årsrapport 2010. Göteborg: HLR Rådet, Svenska rådet för hjärt-lungräddning, 2010.
- www.retsinformation.dk (21. juni 2011)
- Jones PG, Miles JL. Overcoming barriers to in-hospital cardiac arrest documentation. *Resuscitation* 2008;76:369-75.
- Kaye W, Mancini ME, Truitt TL. When minutes count – the fallacy of accurate time documentation during in-hospital resuscitation. *Resuscitation* 2005;65:285-90.

Usikker effekt af influenzavaccination af raske voksne – en gennemgang af et Cochranereview

Louise Ørnkov Pedersen, Katrine Bak Lund, Tine Jepsen Nielsen, Jette Hansen, Ninna Hahn Tougaard & Johan Hviid Andersen

I dag tilbyder man på flere arbejdspladser i Danmark gratis influenzavaccination til raske medarbejdere [1, 2] trods manglende anbefaling fra sundhedsmyndighederne om vaccination af raske voksne under 65 år.

I Cochranereviewet («Vaccines for preventing influenza in healthy adults» [3]) undersøgte man effekten af influenzavaccination på forebyggelse af influenza type A og B samt *influenza-like illness* (ILI) hos raske voksne på 16-64 år. Herudover blev effekten af vaccination på nedsættelse af antal sygedage, antal lægebesøg samt en række andre udfaldsmål undersøgt (Tabel 1). Eventuelle lokale og systemiske bivirkninger ved vaccinationen indgik ligeledes i undersøgelsen.

I reviewet fandt man, at ved en god matchning af vaccinen og den florerende influenzastamme fik 4%

af de ikke vaccinerede og 1% af de vaccinerede raske voksne influenzasymptomer (risikodifference (RD): 3%; 95% konfidens-interval (KI): 2-5). Ved en dårlig matchning af vaccine og influenzastamme sås tilsvarende, at 2% af de ikke vaccinerede og 1% af de vaccinerede fik symptomer (RD: 1%; KI: 0-3). Dette svarede til en vaccineeffektivitet (VE) for god og dårlig matchning på henholdsvis 73% (KI: 54-84) og 44% (KI: 23-59). For ILI sås en RD på 13% (KI: 11-15) og en VE på 30% (KI: 17-41) ved god matchning mellem vaccinen og de cirkulerende stammer. I tilfælde af dårlig eller ukendt matchning sås en RD på 1% (KI: 0-2) samt en VE på 7% (KI: -9-21). For udfaldsmålene lægebesøg, sygedage og antal tabte arbejdsdage fandt man i Cochranereviewet en beskednen eller slet ingen effekt (Tabel 1).

EVIDENSBASERET MEDICIN

Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet



TABEL 1

Nedenstående tabelværdier svarer til, at 25 personer skal vaccineres for at undgå et lægebesøg (*numbers needed to treat*) ved god matchning af vaccine og influenzastamme. Ved dårlig matchning viser resultaterne ingen gavnlig effekt af vaccinen på nedsættelse af lægebesøg. Baseret på resultater fra hhv. tre og fire studier viser værdierne, at vaccinerede gennemsnitlig har 0,48 flere sygedage og 0,21 flere tabte arbejdsdage end ikke vaccinerede ved god matchning af vaccine og influenzastamme.

	God matchning				Dårlig/ukendt matchning			
	antal studier	RD, % (KI)	VE, % (KI)	difference (KI)	antal studier	RD, % (KI)	VE, % (KI)	difference (KI)
ILI	10	13 (11-15)	30 (17-41)	–	9	1 (0-2)	7 (-9-21)	–
Influenza	8	3 (2-5)	73 (54-84)	–	6	1 (0-3)	44 (23-59)	–
Lægebesøg	1	4 (1-6)	42 (9-63)	–	1	-2 (-6 til -1)	-0,28 (-83 til -10)	–
Sygedage	3	–	–	-0,48 (-0,62 til -0,34)	1	–	–	0,66 (0,16-1,16)
Tabte arbejdsdage	4	–	–	-0,21 (-0,36 til -0,05)	1	–	–	0,09 (0,00-0,18)

ILI = *influenza-like illness*; KI = 95% konfidens-interval; RD = risikodifference; VE = vaccineeffektivitet.

Det ses af ovenstående resultater, at matching af vaccinstammerne og de cirkulerende influenzastammer er af betydning for vaccinsens effekt. Det blev påpeget i reviewet, at det er vigtigt at inkludere estimater for både RD og VE. VE er et mål for risikoreduktionen og kan blive fejltolket og give indtryk af, at effekten af vaccinen er større, end den i realiteten er. Det er RD, som er et estimat for den absolutte risikodifference.

Af reviewet fremgik det, at der forekom forskellige systemiske og lokale bivirkninger ved influenza vaccination. Ømhed omkring injektionsstedet var tre gange så hyppig hos de vaccinerede som hos placebo-gruppen. Desuden sås der en signifikant øget forekomst af rødmme omkring injektionsstedet og en øget forekomst af myalgi hos de vaccinerede i forhold til

hos placebo-gruppen. Endvidere blev risikoen for sjældne, men alvorlige bivirkninger såsom okulorespiratorisk syndrom og Guillain-Barrés syndrom påpeget.

I Cochranereviewet blev det fremhævet, at man i studier, der var sponsoreret af private virksomheder, ofte konkluderede, at der var signifikant større effekt af vaccination, end man gjorde i studier, der var sponsoreret af offentlige instanser. Desuden blev der gjort opmærksom på, at studier, der var sponsoreret af industrien, ofte blev publiceret i mere prestigefyldte tidsskrifter og vægtet højere i metaanalyser. I reviewet blev der inkluderet flere studier, der var sponsoreret af vaccineproducerende virksomheder, hvorfor det vurderedes, at estimatet for effekten af vaccination kunne være et optimistisk estimat.



ABSTRACT

Vaccines for preventing influenza in healthy adults

Tom Jefferson¹, Carlo Di Pietrantonj², Alessandro Rivetti², Ghada A Bawazeer³, Lubna A Al-Ansary⁴, Eliana Ferroni⁵

1) Vaccines Field, The Cochrane Collaboration, Roma, Italy. 2) Servizio Regionale di Riferimento per l'Epidemiologia, SSEpi-SeREMI - Cochrane Vaccines Field, Azienda Sanitaria Locale ASL AL, Alessandria, Italy. 3) Department of Clinical Pharmacy & KKHU, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia. 4) Department of Family & Community Medicine, Holder of "Shaikh Abdullah S. Bahamdan" Research Chair for Evidence-Based Health Care and Knowledge Translation, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia. 5) Infectious Diseases Unit, Public Health Agency of Lazio Region, Rome, Italy

Contact address: Tom Jefferson, Vaccines Field, The Cochrane Collaboration, Via Adige 28a, Anguillara Sabazia, Roma, 00061, Italy. jefferson.tom@gmail.com. jefferson@assr.it.

Editorial group: Cochrane Acute Respiratory Infections Group.

Publication status and date: New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 7, 2010.

Review content assessed as up-to-date: 2 June 2010.

Citation: Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub4.

Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

BACKGROUND

Different types of influenza vaccines are currently produced worldwide. Healthy adults are presently targeted mainly in North America.

OBJECTIVES

Identify, retrieve and assess all studies evaluating the effects of vaccines against influenza in healthy adults.

SEARCH STRATEGY

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library, 2010, issue 2), MEDLINE (January 1966 to June 2010) and EMBASE (1990 to June 2010).

SELECTION CRITERIA

Randomised controlled trials (RCTs) or quasi-RCTs comparing influenza vaccines with placebo or no intervention in naturally-occurring influenza in healthy individuals aged 16 to 65 years. We also included comparative studies assessing serious and rare harms.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two review authors independently assessed trial quality and extracted data.

MAIN RESULTS

We included 50 reports. Forty (59 sub-studies) were clinical trials of over 70,000 people. Eight were comparative non-RCTs and assessed serious harms. Two were reports of harms which could not be introduced in the data analysis. In the relatively uncommon circumstance of vaccine matching the viral circulating strain and high circulation, 4% of unvaccinated people versus 1% of vaccinated people developed influenza symptoms (risk difference (RD) 3%, 95% confidence interval (CI) 2% to 5%). The corresponding figures for poor vaccine matching were 2% and 1% (RD 1, 95% CI 0% to 3%). These differences were not likely to be due to chance. Vaccination had a modest effect on time off work and had no effect on hospital admissions or complication rates. Inactivated vaccines caused local harms and an estimated 1.6 additional cases of Guillain-Barré Syndrome per million vaccinations. The harms evidence base is limited.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Influenza vaccines have a modest effect in reducing influenza symptoms and working days lost. There is no evidence that they affect complications, such as pneumonia, or transmission. WARNING: This review includes 15 out of 36 trials funded by industry (four had no funding declaration). An earlier systematic review of 274 influenza vaccine studies published up to 2007 found industry funded studies were published in more prestigious journals and cited more than other studies independently from methodological quality and size. Studies funded from public sources were significantly less likely to report conclusions favorable to the vaccines. The review showed that reliable evidence on influenza vaccines is thin but there is evidence of widespread manipulation of conclusions and spurious notoriety of the studies. The content and conclusions of this review should be interpreted in light of this finding.

UPDATE OF

Cochrane Database Syst Rev 2007(2):CD001269.

Ovenstående resultater viste, at der var en beskedent effekt af influenzavaccination, og at den var afhængig af matchning. På baggrund af dette konkluderedes det i reviewet, at man ikke ville opfordre til vaccination af raske voksne som rutinemæssig, sundhedsfremmende foranstaltning.

NYE UNDERSØGELSER

Artikelsøgningen til reviewet løb frem til juni 2010. Vi anvendte Cochranereviewets søgestrategi [4] for at finde relevante artikler, der var publiceret efter dette tidspunkt (søgedato 30. marts 2011). Der blev fundet to nye studier, hvor man undersøgte effekten af en cellekulturderiveret influenzavaccination [5, 6]. Effekten af en sådan vaccine blev i de to studier påvist at være lige så effektiv som den nuværende ægderiverede vaccine [5, 6]. I et af studierne [6] undersøgte man desuden effekten af en ægderiveret vaccine mod influenza og fandt ligeledes en tilsvarende effekt. Resultaterne fra disse nye studier rykker således ikke på konklusionen i Cochranereviewet.

I en metaanalyse [7] fra januar 2012 undersøgte man effekten af en trivalent inaktiveret influenzavaccine og en levende svækket influenzavaccine på aldersspecifikke grupper. Her fandt man, at der var en moderat beskyttelse mod virologisk bekræftet influenza, men beskyttelsen kunne være stærkt reduceret eller fraværende i nogle sæsoner.

DISKUSSION

Trods ovennævnte resultater, som peger på en begrænset og vekslende effekt af influenzavaccination af raske voksne, vælger flere arbejdspladser alligevel at tilbyde vaccination til medarbejdere. Incitamentet for dette kan tænkes at være en forhåbning om færre sygedage og mindre sygefravær, hvilket ville resultere i en økonomisk gevinst for arbejdsgiveren. En sådan effekt har dog ikke kunnet påvises i de ovennævnte studier.

Det er vigtigt at holde sig for øje, hvilken sygdom man vaccinerer imod. Influenzavirus forårsager sjældent noget kompliceret sygdomsforløb hos raske voksne, idet der kun undtagelsesvist forekommer alvorlige komplikationer hos denne gruppe. Desuden vil det være relevant at vurdere, om vaccination er den optimale forebyggelsesmetode. Oplysning om vigtigheden af hygiejne og forbedring af indeklima kan nævnes som en mindre indgribende metode til forebyggelse af infektioner generelt.

I Cochranereviewet har man sammenholdt studier, hvor man havde anvendt forskellige metoder til dataindsamling og forskellige definitioner af hhv. epidemiperioder og ILI. Dette kan tænkes at komplicere en direkte sammenligning af resultaterne, hvorfor det

vil være fordelagtigt med mere sammenlignelige studier på området i fremtiden, hvis studierne ønskes sammenfattet i metaanalyser.

Et andet perspektiv på sagen er typen af vacciner. De to nye studier, hvori man undersøgte effekten af en cellekulturderiveret influenzavaccine, åbner op for brugen af en ny metode til produktion af influenzavacciner. Fordelen ved en cellekulturderiveret influenzavaccine er, at det tager kortere tid at fremstille vaccinen. Herved øges sandsynligheden for, at man opnår en bedre matchning med den cirkulerende influenzastamme.

KONKLUSION

I ovenstående gennemgang af Cochranereviewet påvises en begrænset effekt af influenzavaccination på influenza og ILI hos raske voksne. Denne effekt afhænger af det pågældende års matchning mellem vaccine og de cirkulerende stammer. Der ses lokale og systemiske bivirkninger associeret med influenzavaccination. Der er således manglende evidens for, hvorvidt influenzavaccination af raske voksne har en sundhedsfremmende effekt eller ej.

Desuden må det påpeges, at man i studier, der er sponsoreret af private virksomheder, ofte konkluderer, at der er en signifikant større effekt af vaccination, end man gør i studier, der er sponsoreret af offentlige instanser. Disse signifikante associationer gør det grundlæggende svært at vide, hvilke studier vi kan have tillid til.

KORRESPONDANCE: Louise Ørnkov Pedersen, Nordre Frihavnsgade 75, 3. tv., 2100 København Ø. E-mail: louise_oernkov@hotmail.com

ANTAGET: 20. februar 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. www.dst.dk/OmDS/job/Arbejdsplads.aspx (20. okt 2011).
2. www.life.ku.dk/Maalgruppe/medarbejdere/personale/medarbejderhaandbog/Influenzavaccination.aspx (20. okt 2011).
3. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(7): CD001269.
4. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001269.pub4/full#CD001269-sec2-0018> (20. okt 2011).
5. Barret PN, Berezuk G, Fritsch S et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a Vero-cell-culture-derived trivalent influenza vaccine: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:751-9.
6. Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A et al. Clinical efficacy of cell-culture-derived and egg-derived inactivated subunit influenza vaccines in healthy adults. *Clin Infect Dis* 2010;51:997-1004.
7. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12: 36-44.