

Postprint Version	1.0	
Journal website	https://www.ntvg.nl/artikelen/effectiviteit-van-influenzavaccinatie-nederland/abstract	
Pubmed link		
DOI		

This is a NIVEL certified Post Print, more info at <http://www.nivel.eu>

Effectiviteit van influenzavaccinatie in Nederland*: dominant circulerend virustype en match met vaccinstam zijn bepalend.

EVA VAN DOORN, MARYAM DARVISHIAN, FREDERIKA DIJKSTRA, MAARTEN J. BIJLSMA, GÉ A. DONKER, MARIT M.A. DE LANGE, LAURA M. CADENAU, EELKO HAK EN ADAM MEIJER

Doel: Het onderzoeken van de relatie tussen de circulerende influenza A-virustypes en influenza B-lijnen, de 'match' hiervan met het vaccin en de effectiviteit van het influenzavaccin ('influenza vaccine effectiveness', IVE).

Opzet: Test-negatief patiënt-controleonderzoek.

Methode: We maakten gebruik van gegevens van de peilstations van NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn. Huisartsen die deelnemen aan de peilstations nemen neus- en keelmonsters af voor virologisch onderzoek bij patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld of een andere acute respiratoire infectie. 'Patiënten' ('cases') waren degenen bij wie het monster positief was voor influenzavirus en controles waren degenen bij wie het monster negatief was voor influenzavirus. We bepaalden de IVE in 11 influenzaseizoenen (2003/2004-2013/2014), van alle seizoenen samen, en gestratificeerd naar influenzavirustype en naar vaccinmatch of -mismatch.

Resultaten: De IVE over alle seizoenen was 29% (95%-BI: 11-43). In 7 van de 11 seizoenen was er een mismatch tussen vaccin en circulerend virustype. De IVE was 40% (95%-BI: 18-56) voor de seizoenen waarin er een vaccinmatch was en 20% (95%-BI: -5-38) voor de seizoenen met een mismatch. Wanneer het influenza A/H3N2-virus domineerde was de IVE 38% (95%-BI: 14-55). De IVE tegen influenza A/H1N1- en A/H1N1/pdm09-virus en tegen beide influenza B-viruslijnen was respectievelijk 77% (95%-BI: 37-92), 47% (95%-BI: 22-64) en 64% (95%-BI: 50-74).

Conclusie: De IVE was vooral laag wanneer er een mismatch was tussen het vaccin en het circulerende virustype en wanneer A/H3N2 het dominante influenzasubtype was.



INLEIDING

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) is influenzavaccinatie de effectiefste manier om influenza en influenzagerelateerde complicaties te voorkomen. Door de continue veranderingen van het virus (antigene drift) wordt het vaccin elk jaar aangepast volgens adviezen van de WHO.¹ Als de antigene overeenkomst tussen de vaccinstammen en de circulerende influenzavirussen niet optimaal is (vaccinmismatch), beïnvloedt dat de effectiviteit van het influenzavaccin ('influenza vaccine effectiveness', IVE).² In het influenzaseizoen 2014/2015 was er in Nederland bijvoorbeeld sprake van een antigene mismatch tussen de influenza A/H3N2-vaccinstam en het dominante circulerende influenza A/H3N2-virus. Dit resulteerde in een lagere vaccineffectiviteit en een hogere totale mortaliteit dan gebruikelijk.³

Om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen de IVE en de circulerende influenzavirussen, voerden we een zogenoemde 'test-negatief' patiënt-controleonderzoek uit. Hierin bepaalden we over 11 influenzaseizoenen in Nederland (2003/2004-2013/2014) voor elk influenzavirustype, -subtype of -lijn de IVE voor het voorkómen van een influenzavirusinfectie. Daarnaast keken we naar de relatie tussen de IVE, de dominantie van de circulerende virustypes en -lijnen en het niveau van vaccinmatch tijdens deze influenzaseizoenen.

METHODE

We gebruikten gegevens van de peilstations van NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn.⁴ Deelnemende huisartsen nemen daarvoor wekelijks een keel- en neusmonster af van 2 willekeurig gekozen patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ), of met een andere acute respiratoire infectie (ARI) in weken dat ze geen patiënten met IAZ zien. Deze monsters worden door het RIVM geanalyseerd op de aanwezigheid van influenzavirus.

'Patiënten' ('cases') werden in deze studie gedefinieerd als IAZ- en ARI-patiënten bij wie een monster positief was voor ten minste 1 van de volgende influenzavirussen: A/H1N1, A/H1N1/pdm09, A/H3N2, B/Victoria-lijn of B/Yamagata-lijn. Als controles gebruikten we IAZ- en ARI-patiënten met een monster dat negatief was voor influenzavirus (test-negatief). We sloten patiënten uit als (a) de vaccinatiestatus ontbrak, (b) hun monsters meer dan 7 dagen na het begin van de symptomen waren afgenomen, (c) de monsters waren afgenomen vóór 1 december van elk seizoen, (d) ze antivirale medicatie hadden gebruikt in de 2 weken voorafgaand aan het afnemen van de monsters of (e) gegevens ontbraken over de diagnose IAZ of ARI, de leeftijd of onderliggende chronische ziekten. Alleen patiënten bij wie monsters waren afgenomen in de periode dat een influenzavirus circuleerde werden geselecteerd als patiënten en controles.

Voor elk influenzaseizoen was het begin van de periode dat een influenzavirus circuleerde het moment waarop er in 2 opeenvolgende weken ten minste één positief resultaat per week was van de test op influenzavirusinfectie en waarbij de IAZ-incidentie groter was dan 51 op de 100.0000 inwoners van Nederland. Het einde van de periode was het moment dat er 2 opeenvolgende weken geen positieve testresultaten waren voor influenzavirusinfectie.

De ruwe, ongecorrigeerde IVE en de voor confounders – leeftijd, onderliggende chronische ziekte en influenzaseizoen – gecorrigeerde IVE werden bepaald met de formule $(1 - \text{oddsratio}) \times 100\%$, waarbij de oddsratio (OR) de ratio is tussen de kans

op influenzavaccinatie tussen patiënten en controles. Met een ‘generalised linear mixed model’ en logistische regressie werd de IVE bepaald voor alle seizoenen samen, voor elk afzonderlijk seizoen, en voor de seizoenen gestratificeerd naar influenzavirustype of -lijn en naar vaccinmatch of -mismatch.



RESULTATEN

Van de in totaal 11.199 patiënten van wie monsters waren afgenomen in de influenzaseizoenen 2003/2004-2013/2014 voldeden 4832 patiënten aan de inclusiecriteria: 1422 (29%) waren positief getest op een influenzavirusinfectie (‘patiënten’) en 3410 (71%) patiënten negatief (‘controles’).

IVE voor alle seizoenen samen en voor elk afzonderlijk seizoen

De voor leeftijd, chronische ziekten en influenzaseizoen gecorrigeerde IVE over alle seizoenen was 29% (95%-BI: 11-43). De IVE was 40% (95%-BI: 18-56) voor de seizoenen waarin het influenzavaccin deels of volledig overeenkwam met de circulerende influenzavirussen. In de seizoenen met een mismatch was de IVE slechts 20% (95%-BI: -5-38) (figuur 1).⁵

In het influenzaseizoen 2010/2011, toen er sprake was van een vaccinmatch, was het vaccin statistisch significant effectief tegen laboratorium-bevestigde influenzavirusinfecties (IVE: 49%; 95%-BI: 11-71). Dat gold ook voor 2 influenzaseizoenen waarin er een mismatch was (2007/2008 en 2012/2013); de IVE was in die seizoenen respectievelijk 57% (95%-BI: 10-79) en 50% (95%-BI: 17-70).

[FIGURE 1]

IVE per influenzavirustype en -lijn

De totale, ruwe IVE tegen influenza A/H3N2-virus, dat in 9 seizoenen circuleerde, was 20% (95%-BI: -4-38) en nam toe tot 38% (95%-BI: 14-55) als alleen de seizoenen werden geïnccludeerd waarin A/H3N2 het dominante virus was. Voor influenza A/H1N1 was de ruwe IVE 77% (95%-BI: 37-92) en voor influenza A/H1N1/pdm09 47% (95%-BI: 22-64). Verder was de totale ruwe IVE tegen influenza B-virus (B/Victoria en B/Yamagata samen) 64% (95%-BI: 50-74). Voor de afzonderlijke virussen B/Victoria en B/Yamagata was de ruwe IVE respectievelijk 76% (95%-BI: 49-89) en 59% (95%-BI: 30-76).

Virologische kenmerken van de influenzaseizoenen

In slechts 4 van de 11 influenzaseizoenen was er een volledige of gedeeltelijke vaccinmatch. Het influenza A/H3N2-virus was dominant in 6 seizoenen; in 4 van deze seizoenen was er een mismatch tussen de circulerende A/H3N2-stam en de vaccinstam. Tevens kwam in 6 seizoenen het influenza B-virus dat circuleerde niet overeen met de influenza B-viruslijn die was opgenomen in het trivalente vaccin. Figuur 2 geeft een overzicht van de distributie van de circulerende influenzavirustypes en -subtypes, gebaseerd op de virologische diagnostiek van de peilstation-monsters voor elk seizoen.⁵ Het valt op dat de proportie influenza A/H3N2-virus hoog was (48-100%) in de 6 seizoenen waarin de IVE laag was (< 30%), terwijl de proportie van dit subtype veel lager was (2-26%) in de 3 seizoenen waarin de IVE gemiddeld tot hoog was (> 50%).



BESCHOUWING

In 7 van de 11 onderzochte seizoenen hadden de influenzavaccinstammen een mismatch met de circulerende influenzavirussen. In die 7 seizoenen was de effectiviteit de helft lager (IVE: 20%; 95%-BI: -5-38) dan in de 4 seizoenen waarin het vaccin geheel of gedeeltelijk overeenkwam met de circulerende virussen (IVE: 40%; 95%-BI: 18-56).

Over het algemeen was de IVE laag in de meeste seizoenen waarin het influenza A/H3N2-virus dominant was. Daarnaast was er in verschillende influenzaseizoenen een inconsistentie tussen de IVE en de vaccinmatch, dat wil zeggen: de mate van overeenkomst tussen vaccin en circulerend virussubtype. Zo was er in 2 van de 3 seizoenen waarin het vaccin niet effectief was tegen influenza A/H3N2 (2005/2006 en 2007/2008) wél een match tussen het circulerende A/H3N2-virus en de bijbehorende vaccinstam. Ook in andere studies in Europa, Canada en de VS vond men een lage IVE voor influenza A/H3N2-virus, ondanks de match tussen de vaccinstam en het circulerende virussubtype.⁶⁻⁹

De achtergrond van de inconsistentie tussen de vaccinmatch en de vaccineffectiviteit is complex. Zowel virologische als epidemiologische factoren kunnen een rol spelen bij deze onverklaarde inconsistentie. De selectie van de vaccinstam vindt vandaag de dag plaats op basis van een hemagglutinatie-remmingstest (HART) met bloedserum van fretten. Het is echter gebleken dat bloedserum van fretten dat is blootgesteld aan A/H3N2 anders reageert in een HART dan bloedserum van mensen die zijn blootgesteld aan een A/H3N2-virusstam.¹⁰ Dit wijst erop dat er nieuwe technieken, zoals humane serologische testen, gebruikt moeten worden om de vaccinstamselectie te verbeteren.

Verder is gebleken dat de wereldwijde verspreiding van influenza A-virussubtypes en van influenza B-viruslijnen in epidemiologisch opzicht aanzienlijk van elkaar verschillen.¹¹ Zo heeft het influenza A/H3N2-virus een hogere antigenetische evolutiesnelheid, komt het vaker voor en resulteert het in een hogere infectiegraad in de volwassen populatie dan het influenza A/H1N1-virus en influenza B-virussen.¹¹ Dit kan leiden tot een wisselende infectiegraad per influenzaseizoen en daardoor in een andere IVE.²

CONCLUSIE

Het influenzavaccin had het hoogste beschermende effect tegen de influenzavirussen A/H1N1, A/H1N1/pdm09 en de twee influenza B-viruslijnen. De IVE was vooral laag in de seizoenen waarin A/H3N2 het dominante influenzavirussubtype was. Het influenzavaccin had een gemiddelde effectiviteit wanneer er sprake was van een vaccinmatch en een lage effectiviteit bij een mismatch.

LITERATUUR

World Health Organization. Influenza (seasonal). Fact sheet november 2016.

www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en, geraadpleegd op 14 februari 2017.

Darvishian M, Bijlsma MJ, Hak E, van den Heuvel ER. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1228-39. Medlinedoi:10.1016/S1473-3099(14)70960-0

Annual report surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2014/2015. Bilthoven: RIVM; 2015.

Doorn, E. van, Darvishian, M., Dijkstra, F., Bijlsma, M.J., Donker, G.A., Lange, M.M.A. de, Cadenau, L.M., Hak, E., Meijer, A. Effectiviteit van influenzavaccinatie in Nederland: dominant circulerend virustype en match met vaccinstam zijn bepalend. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*: 2017, 161(D1648)

NIVEL. Continue morbiditeitsregistratie peilstations – Griep. www.nivel.nl/en/node/2366, geraadpleegd op 14 februari 2017.



Darvishian M, Dijkstra F, van Doorn E, et al. Influenza vaccine effectiveness in the Netherlands from 2003/2004 through 2013/2014: the importance of circulating influenza virus types and subtypes. *PLOS ONE*. 2017;12:e0169528.

Medlinedoi:10.1371/journal.pone.0169528

Skowronski DM, Masaro C, Kwindt TL, et al. Estimating vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza using a sentinel physician network: results from the 2005-2006 season of dual A and B vaccine mismatch in Canada. *Vaccine*. 2007;25:2842-51.

Medlinedoi:10.1016/j.vaccine.2006.10.002

Janjua NZ, Skowronski DM, De Serres G, et al. Estimates of influenza vaccine effectiveness for 2007/2008 from Canadas sentinel surveillance system: cross-protection against major and minor variants. *J Infect Dis*. 2012;205:1858-68. Medlinedoi:10.1093/infdis/jis283

Valenciano M, Kissling E; I-MOVE Case-Control Study Team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study, 2012/13. *Euro Surveill*. 2013;18:3 Medline.

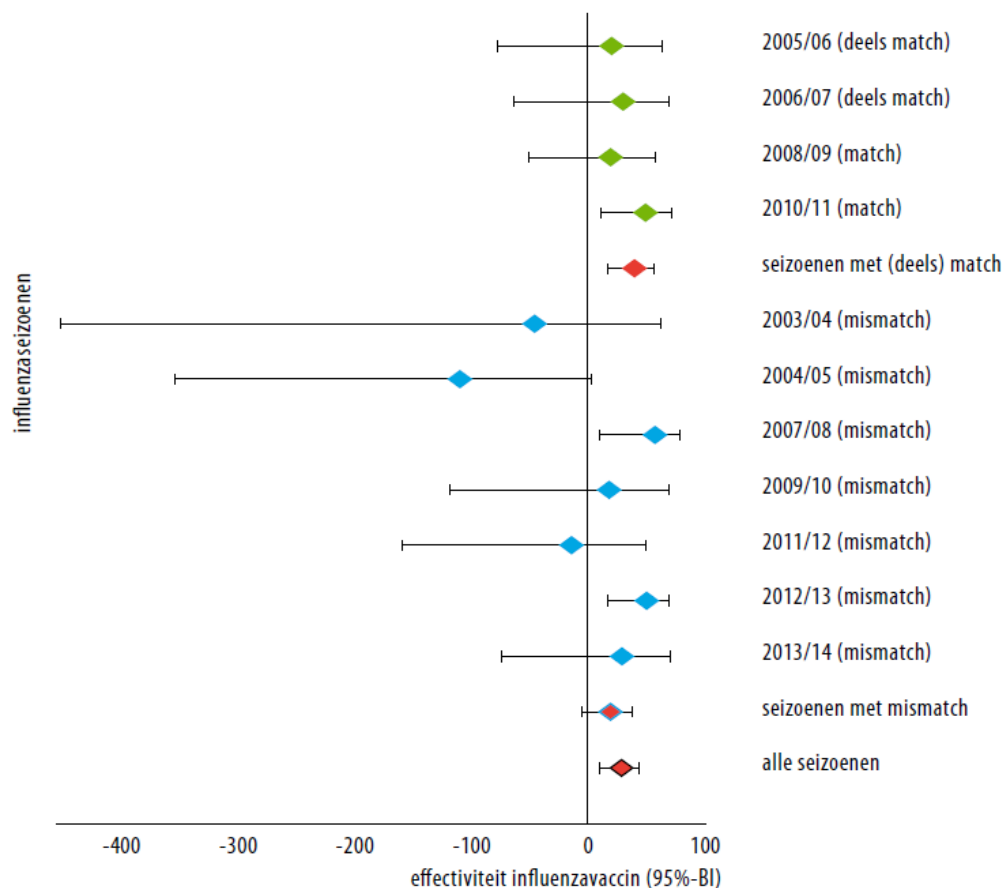
Turbelin C, Souty C, Pelat C, et al. Age distribution of influenza like illness cases during post-pandemic A(H3N2): comparison with the twelve previous seasons, in France. *PLOS ONE*. 2013;8:e65919. Medlinedoi:10.1371/journal.pone.0065919

Xie H, Wan XF, Ye Z, et al. H3N2 mismatch of 2014/15 Northern hemisphere influenza vaccines and head-to-head comparison between human and ferret antisera derived antigenic maps. *Sci Rep*. 2015;5:15279. Medlinedoi:10.1038/srep15279

Bedford T, Riley S, Barr IG, et al. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature*. 2015;523:217-20. Medlinedoi:10.1038/nature14460

FIGUREN EN TABELLEN

FIGUUR 1 De effectiviteit van influenzavaccin (IVE) voor de influenzaseizoenen 2003/2004-2013/2014, de IVE voor alle seizoenen waarin er een overeenkomst (geheel of gedeeltelijk) dan wel een mismatch was tussen het vaccin en de circulerende influenzavirussen, en de totale IVE voor alle seizoenen.



FIGUUR 2 De effectiviteit van influenzavaccin (IVE) voor de influenzaseizoenen 2003/2004-2013/2014 (zwarte lijn) en de distributie van circulerende influenzavirussubtypes (gekleurde staven). Deze figuur is gebaseerd op gegevens van peilstations van NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn.

Doorn, E. van, Darvishian, M., Dijkstra, F., Bijlsma, M.J., Donker, G.A., Lange, M.M.A. de, Cadenau, L.M., Hak, E., Meijer, A. Effectiviteit van influenzavaccinatie in Nederland: dominant circulerend virustype en match met vaccinstam zijn bepalend. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde: 2017, 161(D1648)

