

Het effect van influenzavaccinatie op de mortaliteit

Een literatuurstudie

G.W. SALEMINK

Salemink GW. Het effect van influenzavaccinatie op de mortaliteit. Een literatuurstudie. Huisarts Wet 1994; 37(6): 239-42.

Samenvatting In het kader van de voorbereiding van de NHG-Standaard Influenza en Influenzavaccinatie werd een literatuuronderzoek verricht naar de omvang van de influenzamortaliteit en het effect van vaccinatie daarop. De omvang van de mortaliteit wordt verschillend geschat, afhankelijk van de gehanteerde berekeningsmethode. Volgens de ene opvatting veroorzaakt influenza in Nederland gemiddeld 750 sterfgevallen per jaar, volgens de andere meer dan 2000. In buitenlandse publicaties worden nog hogere aantallen genoemd. Verschillende studies bevatten aanwijzingen dat de influenzamortaliteit kan worden beperkt door middel van vaccinatie. De meeste van deze studies zijn echter verricht in groepen dicht op elkaar levende risicopatiënten.

G.W. Salemink, arts, Goeman Borgesiuslaan 14, 9722 RH Groningen.

Inleiding

De jaarlijks weerkerende inspanning van de influenzavaccinatie is gerechtvaardigd als daarmee niet alleen de influenza zelf, maar ook het optreden van complicaties en vooral van sterfte ten gevolge van influenza kan worden voorkomen. In het kader van de voorbereiding van de NHG-Standaard Influenza en Influenzavaccinatie¹ werd een literatuuronderzoek uitgevoerd met de volgende vraagstelling:

- Hoe groot is in Nederland de omvang van de mortaliteit ten gevolge van influenza?
- Wat is het effect van vaccinatie op deze mortaliteit?

Literatuur

Allereerst werd literatuur verzameld met behulp van Medline CD-ROM (Engels en Nederlands, 1989-1992), de cumulatieve index van *Huisarts en Wetenschap* (1972-1992) en *Famli* (1990-1991). Gezocht werd aan de hand van de trefwoorden *influenza* en *influenzavaccinatie*; alleen artikelen met mortaliteit of effectiviteit in de titel werden geselecteerd. Dit leverde vijf publicaties op.

Contact met de Nederlandse Influenza Stichting leverde vier nieuwe titels op, terwijl het lid van de standaard-werkgroep Th.M.E. Govaert – bezig met een eigen onderzoek op dit terrein – een tiende publicatie inbracht. Via de verschillende literatuurlijsten werden nog zeven andere referenties gevonden. In totaal werden zeventien publicaties geraadpleegd.

Mortaliteit

Het CBS registreerde in de periode 1979-1988 ongeveer 250 sterfgevallen per jaar ten gevolge van influenza (16 à 17 gevallen per miljoen). Daaronder zullen zich, volgens *Meynaar et al.*, zeker ook gevallen hebben bevonden van op influenza lijkende ziektebeelden, veroorzaakt door andere verwekkers. 'Naast de sterfte door influenza zelf is de oversterfte door andere doodsoorzaken tijdens een epidemie een steeds terugkerende bevinding. Deze extra

sterfte wordt vooral veroorzaakt door toename van cardiale en pulmonale doodsoorzaken. Ook bij patiënten met diabetes mellitus en patiënten met een chronische nierinsufficiëntie is ten tijde van een influenza-epidemie een toename gezien van het aantal ziekenhuisopnamen en van de sterfte. De totale sterfte zou ongeveer 3 keer zo groot zijn als de sterfte die direct aan de infectie toe te schrijven is. Dit impliceert dat in Nederland jaarlijks 750 mensen direct of indirect sterven door influenza.²

Anderen komen – eveneens op basis van CBS-cijfers, maar dan over langere perioden – tot veel hogere sterftecijfers: gemiddeld meer dan 2000 per jaar.^{3,4} Slechts in een deel van deze gevallen wordt influenza als doodsoorzaak geregistreerd. Volgens *Sprenger et al.* staan tegenover elk geval van *registered influenza mortality* 2,6 gevallen waarin influenza een bijkomende rol zou hebben gespeeld (*non-registered influenza mortality*). 'Hence, the overall impact of influenza on mortality is estimated to be 3.6 times greater than registered influenza mortality.'⁴

Volgens *Sprenger et al.* zijn in 47 procent van de gevallen van *non-registered influenza mortality* cardiale oorzaken als primaire doodsoorzaak opgegeven, in 23 procent van de gevallen longziekten en in 30 procent van de gevallen andere ziekten; 95 procent van deze mortaliteit deed zich voor in de leeftijdsgroep van 60 jaar en ouder.⁴ In het seizoen 1989/90 zou zich in Nederland een oversterfte van 4100 gevallen (27,5 per 100.000 inwoners) hebben voorgedaan, terwijl er in de twee voorafgaande jaren geen oversterfte zou zijn geweest.⁵

Voorts zouden in de jaren met oversterfte geen compensatoire perioden met ondersterfte worden gevonden. 'This observation suggests that excess deaths attributable to influenza are not only shortening lives by a few months.'³

In het buitenland concentreert men zich vooral op de pieken in de sterfte tijdens epidemieën.

Lui & Kendal (VS) berekenden voor een zestal influenza-epidemieën in de pe-

riode 1972-1981 voor personen van 65 jaar en ouder een direct aan pneumonie en influenza toe te schrijven mortaliteit van 41 per 100.000 en een totale oversterfte van 177 per 100.000.⁶

Barker & Mullooly (VS) vonden tijdens epidemieën in 1968/69 en 1972/73 onder gezonde personen van 45 jaar en ouder minder dan 10 direct aan pneumonie en influenza toe te schrijven sterfgevallen per 100.000; onder chronisch zieke volwassenen vonden zij echter meer dan 600 sterfgevallen per 100.000, en onder personen met zowel een cardiovasculaire als een pulmonale ziekte 870 sterfgevallen per 100.000.⁷

Alling et al. (VS) berekenden over de gehele periode 1968-1976 het risico voor personen van 65 jaar en ouder de gemiddelde oversterfte per jaar op 45 per 100.000. Bij gemiddeld 21 miljoen ouderen komt dat neer op een oversterfte van 9500 per jaar. De oversterfte was fors hoger in de jaren met een nieuw subtype influenza A.⁸

Nicholson geeft voor Engeland en Wales de volgende cijfers:

- gemiddeld 12.000 extra sterfgevallen ten gevolge van influenza in de tien jaar na het verschijnen van influenza A/Hongkong (H3N2) (1968);
- geen oversterfte in de zeven daaropvolgende winters (1978-1985);
- een oversterfte van 26.080 in het seizoen 1989/90, waarvan 2440 met influenza als geregistreerde doodsoorzaak en 5260 met pneumonie als geregistreerde doodsoorzaak.⁹

Deze laatste cijfers over het seizoen 1989/90 zijn ontleend aan *Curwen et al.*,¹⁰ zij laten zien dat de oversterfte tijdens epidemieën ruim tienmaal zo hoog kan zijn als de direct aan influenza toegeschreven sterfte.

De methoden die in deze buitenlandse studies⁶⁻¹⁰ zijn gebruikt om de oversterfte te berekenen zijn min of meer vergelijkbaar met die van *Sprenger*.

Effectiviteit

De 'tientallen'² onderzoeken naar de effectiviteit van influenzavaccinatie ver-

schillen nogal van elkaar ten aanzien van de samenstelling van de onderzoeksgroep, de gehanteerde definities van ziektegeval en sterfgeval, het wel of niet optreden van een epidemie tijdens de onderzoeksperiode en het bestudeerde tijdsinterval. *Meyenaar et al.* bespreken een aantal effectiviteitsstudies onder verpleeghuispatiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 80 jaar (waaronder de nummers 11-15), en concluderen dan: 'Hoewel de weergegeven onderzoeken niet geheel vergelijkbaar zijn, lijkt het aan de hand hiervan redelijk om de effectiviteit ter voorkoming van influenza te schatten op ongeveer 75 procent.'²

Als de doelstelling van vaccinatie het voorkomen van complicaties en vooral van sterfte in de risicogroepen is, moet de effectiviteit van vaccinatie vooral in dat opzicht blijken. Enkele effectiviteitsstudies zijn hiervoor relevant.

Sérié et al. vervolgden in het seizoen 1975/76 een groep van 958 personen die verbleven in een geriatrisch ziekenhuis; de gemiddelde leeftijd was 83 jaar. Van de 523 gevaccineerden kregen 46 personen een influenza-achtig ziektebeeld; 1 van hen stierf. Van de 435 ongevaccineerden werden er 166 ziek en stierven er 17.¹¹

Howells et al. vervolgden gedurende drie jaar een groep van 910 ouderen (61 jaar) die in tehuizen verbleven; 440 van hen waren gevaccineerd. Een voorstel van de onderzoekers om placebo-gecontroleerd te vaccineren, werd door de directie van de tehuizen afgewezen. De onderzoekers vonden weinig verschil in het optreden van 'overall respiratory illness' tussen beide groepen, maar wel een lagere incidentie van bronchopneumonie en een aanzienlijk lagere mortaliteit in de gevaccineerde groep; de mortaliteitsreductie bedroeg 80 procent.¹²

Patriarca et al. verrichtten een retrospectief onderzoek naar de gevolgen van een influenza-epidemie in 1982/83 onder de bevolking van vijftien verpleeghuizen. Zij spraken van een 'outbreak', als meer dan 10 procent van de bewoners binnen een week een influenza-achtig ziektebeeld vertoonde. In zeven verpleeghuizen met een totale bevolking van 1018 personen

deed zich tijdens de onderzoeksperiode een 'outbreak' voor; in totaal werd 17 procent van de bewoners ziek. In zes van de acht overige huizen met een totale bevolking van 458 personen werd gemiddeld 12 procent van de bewoners ziek. Vaccinatie was aan iedereen aangeboden; de controlegroep bestond uit weigeraars.¹³

De effectiviteit van vaccinatie ter voorkoming van influenza-achtige ziektebeelden bedroeg 37 procent in de huizen met een outbreak en 28 procent in de huizen met alleen 'sporadic cases'. Effectiviteit ter voorkoming van ziekenhuisopname en pneumonie kon alleen in de huizen met een outbreak worden aangetoond. Van de gevaccineerden die influenza kregen, stierf 5 procent; van de ongevaccineerden met influenza stierf 14 procent.¹³

Saah et al. deden een retrospectief onderzoek onder 450 bewoners van een Newyorks verpleeghuis. Onderzocht werd het optreden van pneumonie en daaraan gerelateerde mortaliteit in drie opeenvolgende influenzaseizoenen (1979-1982). Vaccinatie was aan iedereen aangeboden; de controlegroep (ongeveer 50 procent) bestond uit weigeraars. Pneumonie bleek even vaak voor te komen bij gevaccineerden als bij ongevaccineerden, maar dood door pneumonie kwam driemaal zo vaak voor bij ongevaccineerden; vaccinatie leidde dus tot een gunstiger 'case-fatality ratio'. In seizoenen zonder epidemie was er echter geen verschil in mortaliteit.¹⁴

Saah et al. merken nog op dat de sterfte tot 60 dagen na het begin van de pneumonie in de berekeningen moet worden betrokken, omdat anders het effect van vaccinatie zou kunnen worden overgewaardeerd (als namelijk zou blijken dat de sterfte door vaccinatie alleen wordt uitgesteld). Zij suggereren dat het gunstige effect van vaccinatie op de mortaliteit bij *Patriarca et al.*¹³ hieraan is toe te schrijven; deze onderzoekers hadden slechts een periode van twee weken geanalyseerd.¹⁴

In hetzelfde verpleeghuis deden *Gross et al.* een prospectief onderzoek in het influenzaseizoen 1982/83. Vaccinatie werd aan iedereen aangeboden; 184 personen lieten zich vaccineren en 124 wei-

gerden vaccinatie, maar deden wel mee aan het onderzoek. Een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek werd niet ethisch verantwoord geacht. In het kader van het onderzoek werden serologische controles uitgevoerd.¹⁵

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 85 jaar. Er kwam meer influenza-achtige ziekte voor in de ongevaccineerde groep. Stijging van de antistoftiters kwam voor bij 22 van de 138 gevaccineerden (van wie er 1 ziek werd) en bij 14 van 94 ongevaccineerden (van wie er 6 ziek werden). De mortaliteit bedroeg 7 procent onder de gevaccineerden en 18 procent onder de niet-gevaccineerden. Dat komt neer op een een mortaliteitsreductie van circa 60 procent.¹⁵

Naast deze onderzoeken onder verpleeghuispatiënten is het onderzoek van *Barker & Mullooly* van belang. Zij onderzochten retrospectief zelfstandig wonende oudere leden van een 'prepaid health plan' in een grootstedelijk gebied tijdens een viertal influenza-epidemieën tussen 1967 en 1981. Over de grootte van de onderzochte groep vermeldden ze in 1980 dat 20 procent van de bevolking van Portland (Oregon) lid was van de betreffende organisatie (Kaiser Permanente Medical Care Program of Oregon) en dat 8 procent van de leden 65 jaar of ouder was.¹⁶ In 1986 vermeldden ze dat dit 10-15.000 personen betrof.¹⁷ Vaccinatie was aan alle personen van 65 jaar en ouder aangeboden. Van de risicogroepen was 20-30 procent gevaccineerd en van de overigen 12-18 procent. De groepen gevaccineerden en ongevaccineerden bleken goed overeen te komen op punten als leeftijd en de aanwezigheid van risico's. Onderzocht werden ziekenhuisopname en dood door pneumonie en influenza.

Twee van de vier epidemieën bleken te zijn veroorzaakt door een ander subtype influenza A dan waarvoor was gevaccineerd. In deze gevallen werden dan ook geen significante verschillen waargenomen tussen de gevaccineerde en de ongevaccineerde groep. Bij de andere twee epidemieën bedroeg de effectiviteit van vaccinatie ter voorkoming van ziekenhuisop-

name in verband met pneumonie en influenza 72 procent. Voorts werd voor een van deze epidemieën een reductie van de mortaliteit met 87 procent berekend; voor de andere epidemie is hierover niets vermeld. Er kon geen invloed van vaccinatie worden vastgesteld op het vóórkomen van 'acute upper respiratory tract disease'.^{16 17}

Recent publiceerden *Conolly et al.*¹⁸ onderzoek in de huisartspraktijk naar het vóórkomen van complicaties van influenza en de effectiviteit van vaccinatie tijdens de influenza-epidemie van eind 1989. Op een populatie van 22.076 patiënten werden 342 gevallen van op klinische gronden gediagnostiseerde influenza bestudeerd. Tevens werd een controlegroep van gelijke omvang samengesteld. Er ging niemand dood. Bronchitis was de enige complicatie van influenza die in de groep met influenza significant vaker voorkwam dan in de controlegroep. Risicopatiënten werden hierdoor in verhoogde mate getroffen. Door de geringe aantallen gevaccineerden zijn duidelijke conclusies ten aanzien van de effectiviteit van vaccinatie niet mogelijk.

Beschouwing

Het opvallende verschil tussen de uitkomsten van de mortaliteitsberekeningen van *Meyenaar et al.*² en *Sprenger (et al.)*^{3 4} wordt vooral verklaard door de geanalyseerde perioden (1979-1988 versus 1967-1989). Daarbij komt dat *Meyenaar et al.* uitgaan van de geregistreerde influenzamortaliteit en een globale, niet nader onderbouwde correctiefactor, terwijl *Sprenger et al.* de met influenza samenhangende sterfte berekenen door analyse van het verband tussen het voorkomen van influenza-achtige ziektebeelden en algemene sterftecijfers. Op die manier komen zij tot aanzienlijk hogere aantallen. De Amerikaanse en Britse auteurs die dezelfde of vergelijkbare methoden toepassen om de influenzamortaliteit en de oversterfte met name tijdens epidemieën te berekenen,^{6 8 10} komen vaak nog hoger uit. Zij berekenen pieken in de oversterfte tijdens epidemieën van tienmaal de geregistreerde influenzamortaliteit.¹⁰

De vraag hoeveel mensen er nu werkelijk doodgaan aan influenza, is dus niet te beantwoorden zonder een uitspraak over de gehanteerde berekeningsmethode. Zo blijven de influenzadoden een abstract, statistisch begrip. Er is ieder jaar weer heel wat over te doen; de publiekspers springt erop, maar men ziet in de praktijk zelden complicaties of sterfgevallen ten gevolge van influenza, zoals ook weer blijkt uit het onderzoek van *Conolly et al.* in de huisartspraktijk.¹⁸ De gedachte dat deze potentiële doden door middel van vaccinatie kunnen worden gered, is evenmin concreet. De berekende pieken in de oversterfte mogen dan hoog zijn, vaccinatie verhindert het optreden van epidemieën niet.

Op het onderzoek van *Barker & Mullooly*^{16 17} na zijn alle relevante effectiviteitsstudies uitgevoerd in verpleeg- en verzorgingshuizen, dus in beperkte groepen dicht op elkaar levende (zeer) oude mensen.¹¹⁻¹⁵ De grote lijn in die onderzoeken is dat de mate waarin vaccinatie het optreden van influenza-achtige ziektebeelden beperkt, teleurstellend laag is, en dat de beïnvloeding van het aantal gevallen van pneumonie, het aantal ziekenhuisopnamen en de mortaliteit daarbij gunstig afsteekt. Een prospectief gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek het effect van influenzavaccinatie op de mortaliteit onomstotelijk wordt aangetoond, is er niet.

Literatuur

- 1 Van Essen GA, Sorgedragter YCG, Salemink GW, et al. NHG-Standaard Influenza en Influenzavaccinatie. Huisarts Wet 1993; 26: 342-6.
- 2 Meyenaar IA, Van 't Wout JW, Vandenbroucke JP, et al. Vaccinatie tegen influenza; aanmoedigen of aanzien? Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 168-72.
- 3 Sprenger MJW. The impact of influenza [Dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1990.
- 4 Sprenger MJW, Mulder PGH, Beyer WEP, et al. Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967-1989. Int J Epidemiol 1993; 22: 334-40.
- 5 Sprenger MJW, Diepersloot RJA, Beyer

- WEP, et al. Influenza-related excess mortality in the Netherlands 1989/90. *Lancet* 1990; ii: 382.
- 6 Lui KJ, Kendal AP. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 1987; 77: 712-6.
- 7 Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics. *Arch Intern Med* 1982; 142: 85-9.
- 8 Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 30-43.
- 9 Nicholson KG. Influenza vaccination and the elderly. Offer it to elderly people in whom longevity is a blessing. *Br Med J* 1990; 301: 617-8.
- 10 Curwen M, Dunnell K, Ashley J. Hidden influenza deaths. *Br Med J* 1990; 300: 896.
- 11 Sérié C, Barthe M, Hannoun C, et al. Effects of vaccination on an influenza epidemic in a geriatric hospital. *Dev Biol Stand* 1977; 39: 317-21.
- 12 Howells CHL, Vesselinova-Jenkins CK, Evans AD, et al. Influenza vaccination and mortality from bronchopneumonia in the elderly. *Lancet* 1975; i: 381-3.
- 13 Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes. *JAMA* 1985; 253: 1136-9.
- 14 Saah AJ, Neufield R, Rodstein M, et al. Influenza vaccine and pneumonia mortality in a nursing home population. *Arch Int Med* 1986; 146: 2263-7.
- 15 Gross PA, Quinnan GV, Rodstein M, et al. Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population. *Arch Int Med* 1988; 148: 562-5.
- 16 Barker WH, Mullooly JP. Influenza vaccination of elderly persons. *JAMA* 1980; 244: 2547-9.
- 17 Barker WH, Mullooly JP. Effectiveness of inactivated influenza vaccine among non-institutionalized elderly persons. Options for the control of influenza 1986; Alan R Liss Inc: 169-82.
- 18 Conolly AM, Salmon RL, Lervy B, Williams DH. What are the complications of influenza and can they be prevented? *Br Med J* 1993; 306: 1452-4. ■

Abstract

Salemink GW. The effect of influenza vaccination on mortality. A literature review. *Huisarts Wet* 1994; 37(6): 239-42.

As part of the preliminary work on the NHG Standard Influenza and Influenza Vaccination, a literature search was performed on influenza mortality and the effectivity of influenza vaccination in that respect. The mortality figures that were mentioned by the various Dutch authors were remarkably diverse and turned out to be dependent on the method that had been used for the calculations. One author claimed that in the Netherlands, influenza causes an average of 750 deaths a year, whereas another mentioned a figure of over 2000. Even higher figures are mentioned in foreign publications. A number of studies indicate that mortality can be limited by vaccination. These studies are mostly performed among groups of high risk patients living closely together.

Keywords Influenza; Mortality; Vaccination.
Correspondence G.W. Salemink MD, Goe-man Borgesiuslaan 14, 9722 RH Groningen, The Netherlands.