

Griepvaccinatie bij kinderen met astma: een gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek

Herman Bueving, Roos Bernsen, Johan de Jongste, Lisette van Suijlekom-Smit, Guus Rimmelzwaan, Albert Osterhaus, Maureen Rutten-van Mólken, Siep Thomas, Johannes van der Wouden

Inleiding

Virale infecties als influenza, kunnen bij kinderen met astma leiden tot exacerbaties.^{1,2} In de meeste richtlijnen wordt geadviseerd astmapatiënten, kinderen inbegrepen, te vaccineren.³ De noodzaak om patiënten met astma te vaccineren tegen griep is onderwerp van discussie.⁴⁻⁶ In een Cochrane-review over griepvaccinatie bij astmapatiënten komt men tot de conclusie dat, door het ontbreken van RCT's, er onvoldoende bewijs is om de voor- en nadelen van griepvaccinatie vast te stellen.⁷

Samenvatting

Bueving HJ, Bernsen RMD, De Jongste JC, Van Suijlekom-Smit LWA, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME, Rutten-van Mólken MPMH, Thomas S, Van der Wouden JC. Griepvaccinatie bij kinderen met astma: een gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek. *Huisarts Wet* 2004;47(11):491-7.

Achtergrond In de meeste westerse landen wordt geadviseerd kinderen met astma te vaccineren tegen griep. Er is echter weinig bewijs dat griepvaccinatie resulteert in minder astma-exacerbaties. We onderzochten of griepvaccinatie effectiever is dan placebo ter voorkoming van aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties bij kinderen met astma in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.

Methoden We voerden gedurende 2 seizoenen (1999-2000 en 2000-2001) een gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd parallelonderzoek uit bij kinderen met astma die in de huisartsenpraktijk werden gerekruteerd. In aanmerking kwamen kinderen van 6 tot 18 jaar die in het voorafgaande jaar medicatie hadden gebruikt in verband met astma. De kinderen werden parenteraal gevaccineerd met geïnactiveerd influenzavaccin of placebo. Luchtwegklachten werden bijgehouden in een dagboek. Wanneer de symptoomscore een bepaald tevoren gedefinieerd niveau bereikte, moesten de deelnemers de onderzoeksverpleegkundige bellen. De verpleegkundige bezocht het kind en nam een keelwat af. De primaire uitkomstmaat was het aantal astma-exacerbaties gerelateerd aan een virologisch aangetoonde influenza-infectie.

Resultaten In totaal werden 696 kinderen geïncludeerd; 347 ontvingen het vaccin en 349 ontvingen placebo. De keelwatten die positief waren voor influenza hadden betrekking op 42 astma-exacerbaties, waarvan er 24 voorkwamen in de groep die gevac-

cieneerd werd en 18 in de placebogroep: een verschil van 33% ten gunste van placebo (31% na correctie voor *confounders*; 95%-BI -34-161). De ernst van de aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties verschilde niet, maar in de vaccingroep duurden de exacerbaties 3,1 dagen korter (95%-BI -6,2-0,002 dagen; $p=0,06$).

Conclusie Griepvaccinatie bij kinderen met astma resulteerde niet in een significante afname van het aantal, de ernst of de duur van de astma-exacerbaties als gevolg van griep.

Erasmus Medisch Centrum, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam: H.J. Bueving, huisarts-onderzoeker, R.M.D. Bernsen, epidemioloog-statisticus, prof.dr. S. Thomas, hoogleraar huisartsgeneeskunde, dr. J.C. van der Wouden, onderzoekscoördinator; afdeling Kindergeneeskunde, subafdeling Kinderlongziekten: prof.dr. J.C. de Jongste, hoogleraar kinderlongziekten; afdeling Kindergeneeskunde: dr. L.W.A. van Suijlekom-Smit, kinderarts; afdeling Virologie: dr. G.F. Rimmelzwaan, viroloog, prof.dr. A.D.M.E. Osterhaus, hoogleraar virologie; Instituut voor Medical Technology Assessment: dr. M.P.M.H. Rutten-van Mólken, senior-onderzoeker.

Correspondentie: j.vanderwouden@erasmusmc.nl
Mogelijke belangenverstremgeling: alle auteurs verklaren dat er geen sprake is van conflicterende belangen. Solvay, de fabrikant van het gebruikte vaccin, droeg financieel bij aan een stichting die onderzoek sponsort bij de afdeling Virologie van het Erasmus MC, maar deze firma heeft hierop geen directe invloed.

Vertaling voor *Huisarts en Wetenschap* van het oorspronkelijke Engelstalige artikel 'Influenza vaccination in children with asthma, randomized double-blind placebo-controlled trial' dat verscheen in het *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2004;169:488-93)© American Thoracic Society. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

maal leven kunnen leiden. Het voorkómen van een virale infectie zoals griep is daardoor wellicht minder noodzakelijk.

Een antwoord op de vraag of influenzavaccinatie exacerbaties kan voorkómen bij kinderen met astma, is noodzakelijk om de bestaande richtlijnen te onderbouwen dan wel aan te passen en kan aldus bijdragen aan een meer evidence-based beleid.

Wij voerden een RCT uit om na te gaan of influenzavaccinatie bij kinderen met astma van 6 tot 18 jaar leidt tot een afname van het aantal astma-exacerbaties als gevolg van griepinfectie. Onze nulhypothese was dat placebo hiervoor even effectief is als influenzavaccin.

Methoden

We geven hier slechts een beknopte weergave van de methoden. Voor details verwijzen we naar het oorspronkelijke artikel en naar aanvullende informatie op de website van H&W (www.henw.org). Daar geven we tevens uitgebreide informatie over de randomisatie, groepsomvang, vaccinsamenstelling, virologische diagnostiek, definities van uitkomstmaten, resultaten voor aanvullende uitkomstmaten en bijwerkingen, en lichten we de statistische analyse toe.

Deelnemers

Gedurende de winterseizoenen 1999-2000 en 2000-2001 voerden we een gerandomiseerd, dubbelblind placebocontroleerd onderzoek uit met parallelle groepen bij astmatische kinderen van 6 tot 18 jaar. De kinderen werden gerekruteerd door huisartsen in Rotterdam en omgeving. De patiënten konden slechts gedurende één seizoen deelnemen. Exclusiecriteria waren: andere chronische ziekten, allergie voor kippen-eiwit en onvoldoende begrip van de Nederlandse taal. Ouders en kinderen ontvingen zowel mondelinge als schriftelijke informatie over het onderzoek en hun werd vervolgens gevraagd de *informed-consent*-verklaring te tekenen. De medisch-ethische commissie van het Erasmus MC (toen nog AZR/EUR) verleende goedkeuring aan het onderzoek.

Interventies

In beide seizoenen werden de kinderen tussen 25 oktober en 24 november door onderzoeksverpleegkundigen gevaccineerd met geïnactiveerd influenzavaccin of placebo.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat was het aantal astma-exacerbaties dat kon worden gerelateerd aan een virologisch aangetoonde griepinfectie. De secundaire uitkomstmaten waren onder meer de duur en de ernst van deze exacerbaties, de bijwerkingen van de vaccinatie (inclusief luchtwegklachten), het aantal, de duur en de ernst van alle astma-exacerbaties en van alle aan influenza gerelateerde luchtwegepisoden en bovenste-luchtwegepisoden.

Luchtwegsymptomen en -episoden

De deelnemers vulden vanaf de dag na vaccinatie een dagboek in

Wat is bekend?

- ▶ In de meeste westerse landen wordt geadviseerd kinderen met astma te vaccineren tegen griep ter voorkoming van astma-exacerbaties en complicaties.
- ▶ Of griepvaccinatie daadwerkelijk leidt tot minder astma-exacerbaties is onduidelijk.

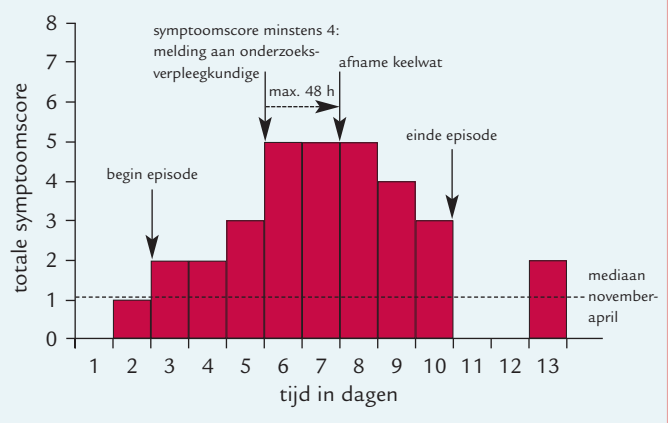
Wat is nieuw?

- ▶ Griepvaccinatie bleek niet effectiever dan placebo in het voorkómen van astma-exacerbaties als gevolg van griep bij kinderen met astma.

volgens de methode beschreven door Johnston et al.² In het dagboek noteerden zij dagelijks de symptomen van bovenste en lagere luchtwegen, evenals medicatiegebruik, doktersbezoek en gebruik van andere medische voorzieningen.

We definieerden een episode van bovenste- of lagere-luchtwegsymptomen als twee of meer dagen met symptoomscores boven de eigen mediaan, voorafgegaan door ten minste één dag op of onder de mediaan en gevolgd door ten minste twee dagen op of onder de mediaan (figuur 1).² Een astma-exacerbatie werd gedefi-

Figuur 1 Voorbeeld van een episode geconstrueerd uit dagboekgegevens en van een keelwatafname



neerd als een episode van lagere-luchtwegsymptomen.

Virologische en serologische bepalingen

Het materiaal dat werd verzameld met behulp van de keelwat werd geanalyseerd door middel van kweek, immunofluorescentie en *reverse transcriptie*-PCR. We namen 4 cc bloed af door middel van een venapunctie vóór de vaccinatie (monster 1), 14 tot 21 dagen later (monster 2) en rond 1 april, aan het eind van het seizoen (monster 3).

Een ten minste viervoudige titerstijging aan het eind van het seizoen ten opzichte van de waarde na vaccinatie (monster 3 en monster 2) werd beschouwd als een aanwijzing voor een doorge maakte influenza-infectie.

Groepsomvang

We stelden ons ten doel een halvering van het aantal astma-exacerbaties als gevolg van influenza aan te tonen met $\alpha=0,05$ en

80% power. Uitgaande van 30% met influenza geïnfecteerde deelnemers in de placebogroep waarvan de helft zou reageren met een astma-exacerbatie, streefden we naar in totaal 600 kinderen, dat wil zeggen 300 kinderen per seizoen.

Resultaten

In totaal namen 144 huisartsenpraktijken deel (200 huisartsen). Zij selecteerden 3220 kinderen en stuurden hun een brief met informatie over het doel van het onderzoek. In totaal waren 1365 kinderen en hun ouders bereid om deel te nemen. Na de inclusie- en informed-consentprocedure werden 697 kinderen gerandomiseerd (297 in het eerste seizoen en 400 in het tweede seizoen) (figuur 2). Eén van de deelnemers werd, nadat hij door de onderzoeksverpleegkundige was gevaccineerd, abusievelijk nogmaals gevaccineerd door de eigen huisarts. Vanwege de overtreding van het protocol werd dit

kind van het onderzoek uitgesloten. Van de resterende deelnemers ontvingen 347 kinderen het griepvaccin en 349 placebo. In elke groep ontvingen we van 344 kinderen dagboekgegevens. Het aantal niet ingevulde dagboekdagen was gemiddeld 4,7%. De 8 kinderen van wie geen dagboek werd ontvangen, betrokken we niet in de analyses voor de uitkomstmaten die betrekking hadden op symptomen, medicatie, doktersbezoek en verzuim.

Basiskkenmerken

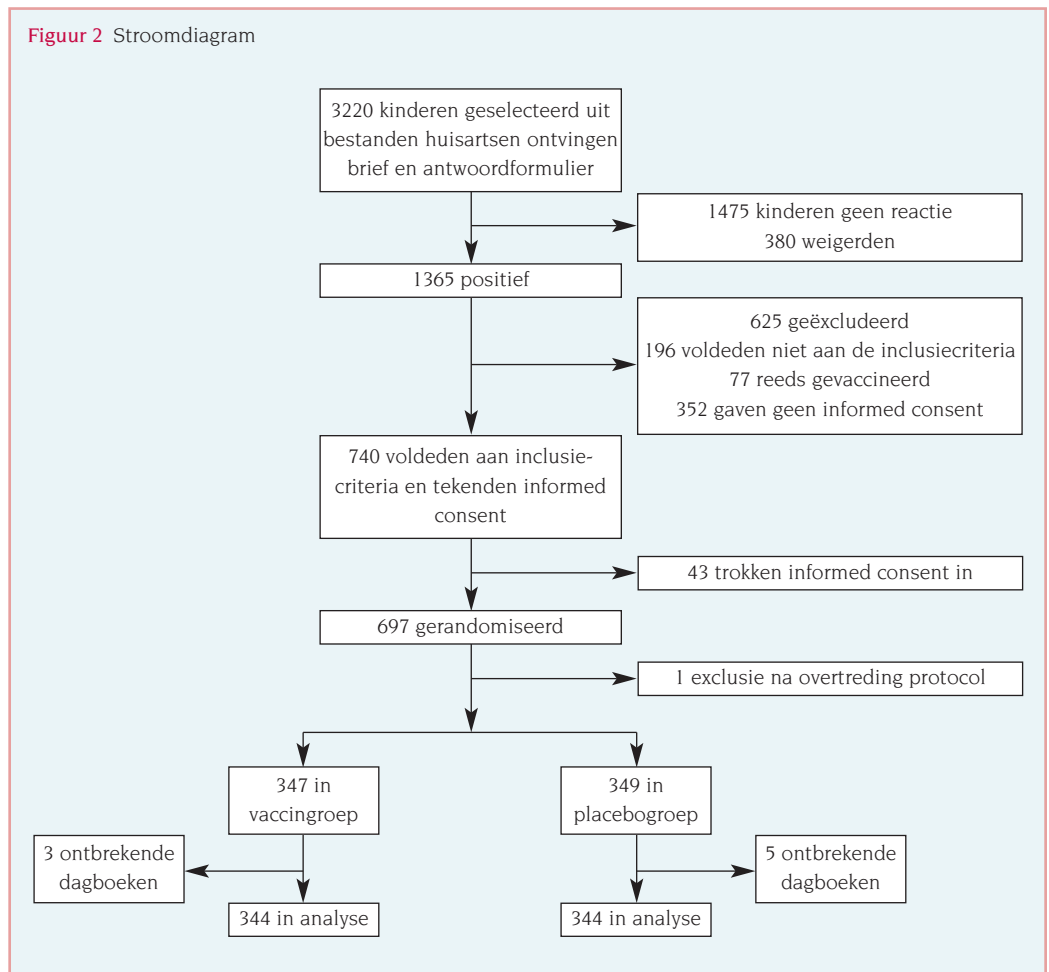
De groepen waren vergelijkbaar op alle onderzochte kenmerken, met uitzondering van allergie in de anamnese (tabel 1). Bijna 90% van de kinderen had in de 12 maanden voorafgaand aan het onderzoek onderhoudsmedicatie gebruikt; 55% was eerder voor griep gevaccineerd.

Influenza-activiteit

De eerste keelwat die positief bleek voor influenza werd in het eerste seizoen afgenomen op 17 december 1999 en de laatste op 20 januari 2000. Het ging steeds om influenza A type H3N2. De Nederlandse peilstations van huisartsenpraktijken vonden dit virus vanaf 8 november 1999 tot 21 februari 2000.

In het tweede seizoen troffen we het influenza-A-virus voor de eerste maal aan op 21 november 2000 en voor laatste maal op 23 maart 2001; het betrof steeds het type H1N1. Influenza B werd

Figuur 2 Stroomdiagram



driemaal aangetroffen, tussen 7 en 13 maart 2001. De peilstations vonden in dit seizoen influenza A type H1N1 vanaf 11 december 2000 tot 19 februari 2001. Influenza B werd gevonden in de periode van 19 tot 26 februari 2001.

Primaire uitkomstmaten

We ontvingen 486 telefonische meldingen (van 347 kinderen) van symptoomscores van 4 of meer punten; 251 meldingen waren afkomstig uit de vaccingroep en 235 uit de placebogroep. In 44 van de keelwatten die naar aanleiding van deze meldingen werden afgenomen, werd influenzavirus aangetroffen (tabel 2). Hier van konden er 38 (vaccingroep: 21, placebogroep: 17) gekoppeld worden aan een of meer astma-exacerbaties, onze primaire uitkomstmaat. Dit resulteerde in 42 aan influenza gerelateerde exacerbaties; 24 in de vaccingroep en 18 in de placebogroep, dat wil zeggen 33% méér in de vaccingroep (ongecorrigeerd) of 31% na correctie voor *confounders*, met een 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) van 34% afname tot 161% toename (tabel 3). De gemiddelde lengte van aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties was 9,2 dagen in de vaccingroep en 11,2 dagen in de placebogroep. Na correctie voor *confounders* bleken de exacerbaties in de placebogroep 3,1 dagen langer te duren ($p=0,06$). Er was geen verschil in ernst van de exacerbaties (zie tabel 3; $p=0,14$).

Tabel 1 Kenmerken bij het begin van het onderzoek (n=696)*

	Vaccinggroep (n=347)	Placebogroep (n=349)
Leeftijd in jaren, gemiddeld (SD)	10,5 (3,2)	10,6 (3,3)
Vrouwelijk geslacht	48,1	43,6
Leeftijd waarop astma begon in jaren, gemiddeld (SD)	3,5 (3,8)	3,3 (3,4)
Asmaklachten vaker dan eens per week in de afgelopen 12 mnd	15,6	18,6
Alleen onderhoudsmedicatie in de afgelopen 12 mnd	29,1	24,4
Aanvals- en onderhoudsmedicatie in de afgelopen 12 mnd	59,9	64,8
FEV ₁ % voorspeld, gemiddeld (SD)	89,5 (16,1)	88,9 (16,0)
Ooit behandeld door specialist in verband met astma	40,7	46,6
Nog steeds onder behandeling van specialist in verband met astma	25,9	27,1
Opgenomen geweest in verband met astma	16,2	17,0
Vorig seizoen gevaccineerd tegen influenza	51,4	53,0
Ooit gevaccineerd tegen influenza	53,6	56,7
Indien eerder gevaccineerd, aantal jaren, gemiddeld (SD)	2,9 (1,9)	2,8 (1,8)
Allergie in anamnese	73,5	66,1
Allergie ooit aangetoond voor pollen, huisstofmijt of huisdieren	47,3	44,7
Eczeem in anamnese	50,6	48,4
Astma seizoensafhankelijk	74,4	77,0
Positieve familieanamnese voor astma	78,7	77,1
Blootstelling aan tabaksrook thuis	30,3	33,2
Rookt zelf	2,6	2,6
Huisdieren aanwezig	58,2	59,6
Geboren in Nederland	97,7	98,9

* Percentages, tenzij anders vermeld.

Tabel 2 Influenzavirussen vastgesteld door middel van kweek, immunofluorescentie en PCR in keelwatten afgenomen na melding van luchtwegsymptomen*

	1999-2000		2000-2001		Totaal
	Vaccinggroep	Placebogroep	Vaccinggroep	Placebogroep	
Totaal aantal meldingen	112	111	139	124	486
Influenza A [†]	2 (2)	6 (7)	20 (21)	13 (9)	41 (39)
Influenza B	0	0	1 (1)	2 (2)	3 (3)

* Absolute aantallen

[†] Tussen haakjes: aantal astma-exacerbaties gerelateerd aan een positieve keelwat.

Luchtwegepisoden

Uit de dagboekgegevens werden 2311 astma-exacerbaties en 2770 bovenste-luchtwegepisoden geconstrueerd (zie tabel 3). De gemiddelde lengte van alle astma-exacerbaties (ongeacht de verwekker) was 0,8 dagen langer in de placebogroep ($p=0,01$). Er was geen verschil in aantal en ernst van deze exacerbaties, noch in aantal, duur en ernst van de bovenste-luchtwegepisoden. De proportie dagen met luchtwegsymptomen verschilden evenmin: 26 versus 27% voor astmasymptomen en 33 versus 29% voor bovenste-luchtwegsymptomen, respectievelijk voor de vaccin- en de placebogroep (zie tabel 3).

In een subgroepanalyse gingen we na of er verschil was tussen kinderen die eerder gevaccineerd waren en kinderen die voor het eerst werden gevaccineerd. Dit bleek niet het geval.

Gebruik van geneesmiddelen en gezondheidszorg en verzuim

Het gebruik van verschillende categorieën geneesmiddelen (onderhouds- en aanvalsmedicatie voor astma, orale steroïden, antibiotica, enzovoort), zowel uitgedrukt in aantal doses als aantal kuren en proportie dagen met medicatie, verschilden niet tussen beide groepen. Ook het bezoek aan huisarts of specialist en het aantal dagen verzuim van de deelnemers en hun ouders van school of werk verschilden niet. Geen van de kinderen werd opgenomen in verband met luchtwegklachten.

Binnenkort verschijnen twee artikelen over secundaire uitkom-

sten waarover we in dit artikel niet rapporteren. In die artikelen besteden we onder andere aandacht aan de kwaliteit van leven die aan astma is gerelateerd.

Serologische resultaten

Van 651 kinderen werd op alle 3 momenten van afname bloed verkregen. Door vaccinatie in het verleden of door natuurlijke infecties had een aanzienlijk aantal kinderen al een beschermende titerwaarde (40 of hoger) voordat ze werden gevaccineerd (zie tabel op de website). De gemiddelde titerwaarden en de proportie deelnemers met 14 dagen na vaccinatie een waarde van ten minste 40, verschilden ten gunste van de vaccingroep. Uit de titers van monsters 2 en 3 (afgenomen 2-3 weken na vaccinatie en aan het eind van het seizoen) bleek dat in de placebogroep een ten minste viervoudige titerstijging voorkwam bij 17,5% van de deelnemers voor influenza H1N1, bij 4,0% voor influenza H3N2 en bij 0,9% voor influenza B, tegenover respectievelijk 7,0%, 1,2% en 1,8% in de vaccingroep.

Bijwerkingen

Tijdens de eerste 7 dagen na vaccinatie werd roodheid op de plek van vaccinatie significant vaker gerapporteerd in de vaccingroep (31%) dan in de placebogroep (8%). Hetzelfde gold voor een stijve of pijnlijke arm (65 versus 25%) en spierpijn (20 versus 11%). We vonden in deze periode geen verschil in gerapporteerde luchtwegsymptomen, medicatiegebruik, doktersbezoek en verzuim.

Tabel 3 Episoden en symptomen van astma en bovenste luchtwegen

	Vaccingroep	Placebogroep	Ruw		Gecorrigeerd	
			Ratio V/P	95%-BI	Ratio V/P	95%-BI
Aantal episoden						
- aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties	24	18	1,33	0,69 - 2,57	1,31	0,66 - 2,61
- aan influenza gerelateerde blwi	20	18	1,11	0,59 - 2,09	0,95	0,49 - 1,82
- alle astma-exacerbaties	1156	1155	1,00	0,88 - 1,13	1,00	0,88 - 1,12
- alle blwi	1419	1351	1,05	0,94 - 1,17	1,03	0,92 - 1,15
% kinderen met episoden						
- aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties	5,5	5,2	1,19	0,61 - 2,31	1,24	0,62 - 2,48
- aan influenza gerelateerde blwi	5,8	4,9	1,06	0,55 - 2,05	1,16	0,57 - 2,35
- alle astma-exacerbaties	85,5	90,1	0,65	0,41 - 1,03	0,67	0,41 - 1,08
- alle blwi	92,2	92,7	0,92	0,52 - 1,62	0,84	0,46 - 1,52
Duur van episoden (gemiddeld aantal dagen, en SD)						
- aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties	9,2 (3,6)	11,2 (5,3)	Verskil V-P	95%-BI	Verskil V-P	95%-BI
- aan influenza gerelateerde blwi	8,1 (3,6)	8,0 (3,7)	-2,0	-4,9 - 0,9	-3,1	-6,2 - 0,0
- alle astma-exacerbaties	6,8 (5,0)	7,6 (5,0)	0,1	-2,3 - 2,4	-0,6	-2,9 - 1,5
- alle blwi	6,5 (4,7)	6,6 (4,0)	-0,7	-1,3 - -0,1	-0,8	-1,4 - -0,2
			-0,2	-0,7 - 0,3	-0,3	-0,7 - 0,1
Ernst van de episoden (gemiddelde symptoomscore en SD)						
- aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties	4,7 (2,7)	6,4 (3,1)	Verskil V-P	95%-BI	Verskil V-P	95%-BI
- aan influenza gerelateerde blwi	7,4 (2,7)	7,1 (3,7)	-1,7	-3,5 - 0,1	-1,3	-3,1 - 0,4
- alle astma-exacerbaties	3,0 (1,7)	3,1 (2,0)	0,4	-1,7 - 2,5	-0,4	-2,4 - 1,6
- alle blwi	3,3 (1,7)	3,4 (2,2)	-0,1	-0,4 - 0,2	-0,1	-0,4 - 0,1
			0,0	-0,3 - 0,2	0,0	-0,4 - 0,3
% dagen met symptomen						
- astmasymptomen	26 (27)	27 (27)	-0,3	-4,3 - 3,7	-1,2	-5,1 - 2,7
- bovenste-luchtwegsymptomen	33 (29)	29 (26)	3,8	-0,3 - 7,9	2,6	-1,3 - 6,5

V = vaccin; P = placebo; blwi = bovenste-luchtweginfecties

Beschouwing

Dit onderzoek toont aan dat griepvaccinatie niet effectiever was dan placebo bij het terugdringen van het aantal door griep veroorzaakte astma-exacerbaties bij kinderen. De aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties in de vaccingroep duurden drie dagen korter, maar dit verschil was niet statistisch significant. De ernst van de exacerbaties verschilde niet. Met betrekking tot de secundaire eindpunten bleek dat exacerbaties, onafhankelijk van hun verwekker, bij kinderen uit de vaccingroep korter duurden. Tevens vonden er minder seroconversies plaats dan in de placebogroep. Daarentegen kwamen in de vaccingroep meer bijwerkingen voor. Er was geen verschil in de proportie dagen met astma-symptomen.

De vaccinsamenstelling kwam in beide seizoenen goed overeen met de circulerende stammen.^{11,12} Het *Influenzabulletin* rapporteerde bij kinderen een geringe activiteit van influenza in 1999-2000¹³ en een mogelijke epidemische verheffing in 2000-2001,¹⁴ wat overeenkomt met onze bevindingen. Het tweede seizoen was ongewoon door de relatief uitgebreide aanwezigheid van subtype H1N1 en de geringe activiteit van subtype H3N2.¹²

We vonden geen verschil tussen de groepen in het aantal aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties, hoewel de vaccingroep een significant hoger beschermend IgG-niveau had. Hoe kan dit gebrek aan effect worden verklaard? Uit onderzoek bij gezonde proefpersonen is gebleken dat parenterale vaccinatie met geïnactiveerd influenzavaccin een minder goede IgA-respons teweegbrengt in de mukeuze membranen van de luchtwegen (de eerste verdedigingslinie)¹⁵ dan *priming* door een natuurlijke infectie of intranasaal toegediend vaccin.¹⁶⁻²⁰ Onze hypothese is dat parenterale vaccinatie relatief ineffectief is ter voorkoming van een

mucosale infectie met influenzavirus en van daaropvolgende astma-exacerbaties.

Na het Finse onderzoek van Stenius-Aarniala²¹ is dit het eerste gerandomiseerde onderzoek naar parenterale griepvaccinatie met aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties als uitkomstmaat.⁷ Omdat het onderzoek van Stenius-Aarniala mislukte door een extreem lage influenza-activiteit, hebben we geen goed vergelijkingsmateriaal. De resultaten van recent, niet-gerandomiseerd onderzoek waren tegenstrijdig.²²⁻²⁶

Was onze onderzoeksgroep wel groot genoeg? We waren verrast door het geringe aantal aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties, vooral in het eerste seizoen. Onze keuze voor de keelwat als afnamemethode kan hierbij een rol hebben gespeeld, hoewel de sensitiviteit ten opzichte van een aspiraats uit de nasofarynx slechts 20% lager is.²⁷

Door in het tweede seizoen meer kinderen te laten deelnemen dan oorspronkelijk gepland, hoopten we te compenseren voor de lage incidentie in het eerste seizoen. Het uiteindelijke antwoord op de vraag naar de toereikendheid van de groepsgrootte wordt duidelijk uit onze resultaten, en dan in de eerste plaats uit het 95%-BI voor het aantal aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties, onze primaire uitkomstmaat.²⁸ Dit interval loopt van een afname van 34% tot een toename van 161%. Een afname van 50% door vaccinatie, dat wil zeggen een halvering van het aantal aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties, hetgeen wij als drempel voor klinische relevantie beschouwden, valt hier onomstotelijk buiten. Zelfs een reductie met 35% valt niet binnen het betrouwbaarheidsinterval. Het ontbreken van een verschil op onze primaire uitkomstmaat wordt ondersteund door het ontbre-

ken van verschillen op vrijwel al onze andere klinische uitkomstmaten, zoals weergegeven in tabel 3.

In eerder onderzoek was seroconversie tijdens het griepseizoen vaak de belangrijkste uitkomstmaat bij het vaststellen van de effectiviteit van griepvaccins. Deze uitkomstmaat heeft echter belangrijke beperkingen als proxy voor griepinfectie.²⁹ Het grootste probleem is dat seroconversie nauwelijks of niet plaatsvindt bij personen die aan het begin van het seizoen al verhoogde titerwaarden hebben.³⁰

Een nadere blik op het verschil in de duur van alle astma-exacerbaties leert dat extreem lange episoden (meer dan 3 standaarddeviaties boven het gemiddelde) vaker voorkwamen in de placebogroep dan in de vaccingroep (12 om 4). De meeste van deze episoden begonnen al voordat er in ons land sprake was van influenza-activiteit. Het is dus waarschijnlijk dat het verschil in duur een toevalsbevinding was en niet werd veroorzaakt door het verschil in toewijzing aan vaccin- of placebogroep.

De door ons gevonden verschillen in bijwerkingen werden wat betreft lokale symptomen en spierpijn eerder door anderen gerapporteerd.^{30,31} Er is enige tijd discussie geweest over exacerbaties als gevolg van griepvaccinatie.^{31,32} In ons onderzoek zagen we geen verschillen in luchtwegsymptomen in de week na de vaccinatie.

We vonden relatief weinig aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties (9,1% van alle meldingen, 1,8% van alle astma-exacerbaties). De serologische uitkomsten maken echter aannemelijk dat het aantal kinderen dat met het griepvirus in aanraking is geweest, aanzienlijk groter was. Blijkbaar veroorzaakten de meeste influenza-infecties geen klachten of waren de klachten niet ernstig genoeg voor een melding.

Ofschoon de door ons gehanteerde definitie van luchtwegepisoden eerder is gebruikt,² bevat ze arbitraire elementen. De keuze van een ander afkappunt voor het aantal dagen tussen twee episoden zou tot andere resultaten leiden. Voor het primaire eindpunt hadden vier kinderen elk twee astma-exacerbaties op basis van één keelwat. Wanneer het genoemde afkappunt van twee naar drie dagen zou worden opgeschoven, zouden deze exacerbaties telkens worden samengevoegd. Drie van de kinderen behoorden tot de vaccingroep. De afname van het aantal aan griep gerelateerde astma-exacerbaties in de vaccingroep als gevolg van deze aanpassing sluit nog steeds een 50%-reductie uit en zou tevens leiden tot een toename van de lengte van de episoden.

Conclusie

Bij kinderen met astma is er geen klinisch relevant effect van influenzavaccinatie op aantal en ernst van aan influenza gerelateerde astma-exacerbaties. In de groep die het vaccin ontving, duurden alle exacerbaties korter, maar werden meer (milde) bijwerkingen gerapporteerd dan in de placebogroep.

Zowel de geringe effectiviteit van vaccinatie als de lage incidentie van influenza, vooral in het eerste seizoen, doen de vraag rijzen of het routinematig vaccineren van alle kinderen met astma in de huisartsenpraktijk gerechtvaardigd is en pleiten voor nader onderzoek.

Dankbetuiging

Het onderzoek werd uitgevoerd met subsidie van ZonMW (destijds Zorgonderzoek Nederland). We zijn dr. Ph. Rothbarth erkentelijk omdat hij ons uitdaagde dit onderzoek op te zetten. We bedanken de kinderen, hun ouders en de huisartsen die deelnamen aan het onderzoek, de onderzoeksverpleegkundigen, Lya Euser die het veldwerk coördineerde, Frank Pistor voor zijn assistentie bij de virologische en serologische analyses, Kris Sieradzan en Roel Verkooyen voor hun hulp bij de invoer van de gegevens en AstraZeneca BV voor de verstrekking van de verdovende pleisters.

Literatuur

- 1 Minor TE, Dick EC, DeMeo AN, Ouellette JJ, Cohen M, Reed CE. Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children. *JAMA* 1974;227:292-8.
- 2 Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225-9.
- 3 Nicholson KG, Snacken R, Palache AM. Influenza immunization policies in Europe and the United States. *Vaccine* 1995;13:365-9.
- 4 Rothbarth PH, Kempen BM, Sprenger MJ. Sense and nonsense of influenza vaccination in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1682-5.
- 5 Pai VA, Pai BV. Influenza vaccine. Where do we stand? *Arch Dis Childh* 2003;88:665.
- 6 Eisner MD. Asthma and influenza vaccination. *Chest* 2003;124:775-7.
- 7 Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2002.
- 8 Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Davis RL, Chen RT, Mullooly JP, et al. Influenza vaccination in children with asthma in health maintenance organizations. *Vaccine Safety Datalink Team. Vaccine* 2000;18:2288-94.
- 9 Fiebach NH, Viscoli CM. Patient acceptance of influenza vaccination. *Am J Med* 1991;91:393-400.
- 10 Meynaar IA, Van 't Wout JW, Vandenbroucke JP, Van Furth R. De opvattingen van huisartsen en specialisten over de vaccinatie tegen influenza. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:176-9.
- 11 Rimmelzwaan GF, De Jong JC, Bartelds AI, Dorigo-Zetsma JW, Fouchier RA, Osterhaus AD. Het influenzaseizoen 1999/2000 en de vaccinsamenstelling voor het seizoen 2000/01. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1968-71.
- 12 De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Bartelds AI, Wilbrink B, Fouchier RA, Osterhaus AD. Het influenzaseizoen 2000/01 en de vaccinsamenstelling voor het seizoen 2001/02. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1945-50.
- 13 Nationaal Influenza Centrum (NIC): Rotterdam; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); Bilthoven; Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL); Inspectie voor de gezondheidszorg (IGZ). Nieuwsbrief influenza-surveillance 1999/2000; 8(Pt 8).
- 14 Nationaal Influenza Centrum (NIC): Rotterdam; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM); Bilthoven; Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL); Inspectie voor de gezondheidszorg (IGZ). Nieuwsbrief influenza-surveillance 2000/01; 9(Pt 5).
- 15 Gerhard W. The role of the antibody response in influenza virus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;260:171-90.
- 16 Johnson PR, Feldman S, Thompson JM, Mahoney JD, Wright PF. Immunity to influenza A virus infection in young children: a comparison of natural infection, live cold-adapted vaccine, and inactivated vaccine. *J Infect Dis* 1986;154:121-7.
- 17 Ghendon Y. The immune response to influenza vaccines. *Acta Virol* 1990;34:295-304.
- 18 El-Madhun AS, Cox RJ, Soreide A, Olofsson J, Haaheim LR. Systemic and mucosal immune responses in young children and adults after parenteral influenza vaccination. *J Infect Dis* 1998;178:933-9.
- 19 Brokstad KA, Eriksson JC, Cox RJ, Tynning T, Olofsson J, Jonsson R, et al. Parenteral vaccination against influenza does not induce a local

- antigen-specific immune response in the nasal mucosa. *J Infect Dis* 2002;185:878-84.
- 20 Beyer WE, Palache AM, De Jong IC, Osterhaus AD. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. *Vaccine* 2002;20:1340-53.
- 21 Stenius-Aarniala B, Huttunen JK, Pyhala R, Haahtela T, Jokela P, Jukkara A, et al. Lack of clinical exacerbations in adults with chronic asthma after immunization with killed influenza virus. *Chest* 1986;89:786-9.
- 22 Sugaya N, Nerome K, Ishida M, Matsumoto M, Mitamura K, Nirasawa M. Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. *JAMA* 1994;272:1122-6.
- 23 Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856-64.
- 24 Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-9.
- 25 Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM, Chen RT, Lieu TA, Davis RL, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001;138:306-10.
- 26 Smits AJ, Hak E, Stalman WA, Van Essen GA, Hoes AW, Verheij TJ. Clinical effectiveness of conventional influenza vaccination in asthmatic children. *Epidemiol Infect* 2002;128:205-11.
- 27 Covalciuc KA, Webb KH, Carlson CA. Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods. *J Clin Microbiol* 1999;12:3971-4.
- 28 Altman DG, Moher D, Schulz KF. Peer review of statistics in medical research. Reporting power calculations is important. *BMJ* 2002;325:491.
- 29 Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2002.
- 30 Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD Jr, Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.
- 31 Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS, Ahmed AH, Wiselka MJ, Leese J, Ayres J, et al. Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet* 1998;351:326-31.
- 32 The American Lung Association Asthma Clinical Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529-36.

Waarom zetten vrouwen langdurig gebruik van hormoonsuppletie voort? Een kwalitatief onderzoek

Dorette Carton, Veronique Snelder, Clara Moerman, Pietje Verbeek-Heida

Samenvatting

Carton D, Snelder V, Moerman C, Verbeek-Heida P. Waarom zetten vrouwen langdurig gebruik van hormoonsuppletie voort? Een kwalitatief onderzoek. *Huisarts Wet* 2004;47(11):497-501.

Doel Nagaan van overwegingen van vrouwen om langdurig gebruik van hormoonsuppletie (HS) al of niet te continueren.

Methode Interviews met vrouwen van 53 tot 59 jaar die gedurende 3 jaar of langer HS gebruikten, afkomstig uit vier huisartsenpraktijken. De vrouwen zijn begin 2002 bevestigd naar hun opvattingen over en ervaringen met HS.

Resultaten Uit interviews met 24 vrouwen kwam naar voren dat zij vooral HS gebruikten vanwege overgangsklachten die hun dagelijks leven ernstig verstoorden. Zij waren op de hoogte van mogelijke preventieve effecten en eventuele gezondheidsrisico's op lange termijn, maar deze speelden geen grote rol. De vrouwen hadden strategieën ontwikkeld om met de risico's om te gaan. Velen ondernamen een of meer stoppogingen om te erva-

ren of de klachten terugkwamen, meestal zonder de huisarts erbij te betrekken. Wanneer de klachten in alle hevigheid terugkeerden, besloten de gebruiksters de therapie voort te zetten, tenzij concrete medische risico's minder ruimte boden om het goed kunnen functioneren op korte termijn te laten prevaleren.

Conclusie Kortetermijnoverwegingen spelen de belangrijkste rol bij het nemen van de beslissing om HS al of niet voort te zetten. De risico's waarvan men wel weet heeft, wegen veel minder zwaar.

Universiteit van Amsterdam, Faculteit Maatschappij- en Gedragswetenschappen, Afdeling Sociologie/Antropologie, Oudezijds Achterburgwal 185, 1012 DK Amsterdam: drs. D. Carton, drs. V. Snelder, sociologen; dr. P.M. Verbeek-Heida, medisch socioloog; AMC, afdeling Huisartsgeeneeskunde, Amsterdam: dr. C.J. Moerman, arts-epidemioloog.

Correspondentie: p.m.verbeek-heida@uva.nl.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.