

OND.
11

ONDERZOEKINGEN EN MEDEDELINGEN
UIT HET INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

No. 11

VOORLOPIGE RESULTATEN VAN DE
VACCINATIE TEGEN INFLUENZA

DOOR

Prof. Dr. J. D. VERLINDE, C. A. G. NASS,
Dr. O. MAKSTENIEKS en A. C. HEKKER

1952

H. E. STENFERT KROESE N.V. — LEIDEN

1e ex.

Voorlopige resultaten van de vaccinatie tegen influenza

door

Prof. Dr J. D. Verlinde, C. A. G. Nass, Dr O. Makstenieks
en A. C. Hekker

(Afdeling voor bacteriologie en experimentele pathologie (Hoofd: Prof. Dr J. D. Verlinde) en Afdeling voor Statistiek (Hoofd: Prof. Dr S. T. Bok) van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden).

De werkzaamheid van influenza-vaccin kan op twee manieren worden onderzocht:

1. door het bepalen van de antistoftiter in het bloed onmiddellijk vóór en 14 dagen na de vaccinatie,
2. door vergelijking van het percentage influenza bij de gevaccineerden en bij daarmee vergelijkbare groepen van niet-gevaccineerde personen.

Weliswaar geeft de bepaling van de stijging van de antistoftiter na de vaccinatie een indruk over de antigene werking van het vaccin, doch deze is individueel zeer verschillend. Deze stijging wordt significant genoemd, wanneer in het postvaccinatie-serum een vier- of meervoudige hoeveelheid antistof aanwezig is dan in het praevaccinatie-serum. Indien een significante titerstijging wordt vastgesteld, behoeft dit nog niet een indicatie voor immuniteit te zijn. Niet alleen de stijging, maar ook de absolute waarde van de antistoftiter moet daarvoor van betekenis worden geacht. Bij proefdieren is gebleken, dat de graad van onvatbaarheid meer afhankelijk is van de hoeveelheid antilichamen in het secreet van de luchtwegen, dan van de bloedtiter (FAZEKAS DE ST. GROTH (1), MEIKLEJOHNS (2)). MULDER c.s. (3) toonden evenwel aan, dat ook bij de mens antilichamen in het neussecreet verschijnen na de vaccinatie, zij het, dat de titer gemiddeld slechts 3% van de waarde van de bloedtiter bedraagt. Indien na subcutane of intra-

cutane vaccinatie de antilichamen in het secreet van de luchtwegen afkomstig zijn uit het bloed, dan is het duidelijk, dat gestreefd moet worden naar het opwekken van een zo hoog mogelijke bloedtiter, in de hoop, dat als gevolg daarvan ook een relatief hoge titer in het secreet van de luchtwegen zal komen. Het is niet bekend, hoe hoog deze waarden moeten zijn, om een redelijke graad van onvatbaarheid te doen ontstaan.

Gedurende twee achtereenvolgende jaren zijn drie vaccins met elkaar vergeleken, wat hun antigene werking bij 3 groepen van vrijwilligers betreft. Elk van de groepen werd diep subcutaan gevaccineerd met een polyvalent, door Sharples-centrifugatie geconcentreerd vaccin, bevattende de stammen FM₁ (influenza A'), PR₈ (influenza A) en Lee (influenza B), of met één van twee monovalente aluminiumphosfaat-adsorbaatvaccins van verschillende sterkte, bevattende de FM₁ stam. De proef met het polyvalente vaccin geschiedde in de voorzomer van 1950, anderhalf jaar na de influenza A'-epidemie van 1949, terwijl de vaccinaties met de monovalente vaccins in de winter 1951/1952 plaats hadden, dus nog geen jaar na de influenza A'-epidemie van 1951.

Het serologisch onderzoek is verricht door middel van de haemagglutinatie-remmingsproef in verfbakjes, met gebruikmaking van cholerafiltraat ter neutralisatie van niet-specifieke haemagglutinatie-remmende stoffen, volgens de methode van VAN DER VEEN en MULDER (4).

In tabel 1 zijn de resultaten met betrekking tot de titerstijging aangegeven, terwijl fig. 1 de absolute waarden van de bloedtiters voor en na de vaccinatie toont.

Tabel 1. Titerstijging.

Vaccin	aantal personen	4- of meervoudige titerstijging t.o.v.		
		FM ₁	PR ₈	Lee
polyvalent	95	82%	89%	90%
adsorb. } monovalent I	126	55%		
vaccin } monovalent II	115	36%		

De adsorbaatvaccins blijken percentsgewijs minder significante titerstijgingen te hebben veroorzaakt dan het centrifugaatvaccin. Wellicht is dit verschil slechts schijnbaar en moet de minder duidelijke titerstijging door de adsorbaatvaccins, althans voor een

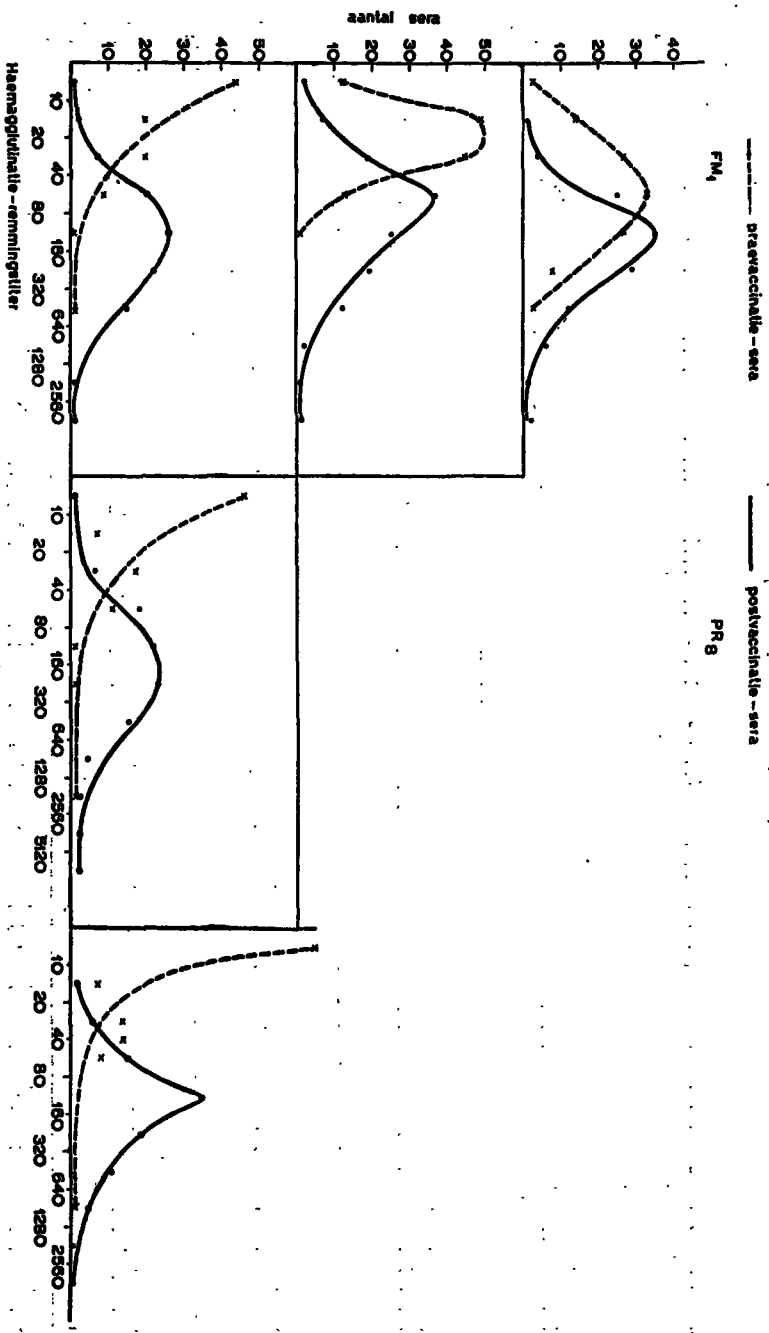


Fig 1. Haemagglutinate-remmingstiters

Tabel 2. Vergelijking van de gevaccineerde met de niet-gevacci-
neerde groepen, in bedrijven c.q. bedrijfsonderdelen.

No.	Vaccin	aantal personen		aantal acute resp. inf. per 1000		verschil
		gevaccineerd	niet-gevacc.	gevaccineerd	niet-gevacc.	
1	M	244	46	143	457	314 ± 63 x
2	M	285	91	28	165	137 ± 29 x
3	P	205	120	78	442	344 ± 47 x
4	P	160	75	19	160	141 ± 34 x
5	M	129	60	217	300	83 ± 67
9	P	218	213	87	133	46 ± 30
10	P	175	50	0	260	260 ± 37 x
12	P	1677	1538	39	76	37 ± 8 x
14	M	350	230	20	135	115 ± 21 x
15	M	123	32	89	281	192 ± 67 x
16	M	254	36	8	83	75 ± 23 x
17	M	838	3488	66	55	-11 ± 9
18	M	202	1464	84	73	-11 ± 20
19	M	419	977	41	57	16 ± 13
20	M	298	379	81	116	35 ± 23
29	M	665	404	29	27	-2 ± 10
30	M	327	99	28	20	-8 ± 18
31	M	396	96	35	52	17 ± 22
32	M	99	160	61	68	7 ± 32
33	M	305	210	26	67	41 ± 18 x
34	M	304	113	66	44	-22 ± 26
35	M	119	192	67	16	-51 ± 22 xx
37	M	1706	5795	78	107	29 ± 8 x
38	P	252	34	0	765	765 ± 53 x
40	M	135	120	59	125	66 ± 36
41	M	611	264	209	235	26 ± 30
42	P	979	2148	117	171	54 ± 14 x
43	P	267	115	41	130	89 ± 28 x
44	M/P	2504	9173	48	53	5 ± 5
45	M	144	18	69	555	486 ± 82 x
46	P	249	130	84	111	27 ± 31
47		68	60	44	100	56 ± 45
48		854	396	115	124	9 ± 20
49	M	173	176	64	199	135 ± 36 x
50	M	169	245	112	89	-23 ± 30
51	M	205	132	102	114	12 ± 11
52	P	150	150	7	120	113 ± 28 x
53	P	40	60	0	250	250 ± 73 x
54	P	95	260	21	85	64 ± 30 x
55	M	350	457	66	72	6 ± 19
56	M	800	370	88	246	158 ± 22 x
57		46	50	152	320	168 ± 87
58		168	162	89	124	35 ± 38
59	P	495	828	113	120	7 ± 18
60	P	83	132	108	136	28 ± 46
61	P	201	399	25	131	106 ± 25 x
62	P	178	303	67	148	81 ± 31 x
63	P	321	584	85	149	64 ± 23 x
64	P	347	886	83	117	34 ± 20
65	P	149	402	101	162	61 ± 34
66	P	88	275	80	153	73 ± 42
67	P	455	1666	117	147	30 ± 18
68	P	168	988	91	117	26 ± 25
69	P	248	1145	93	110	17 ± 22
70	P	1106	2250	83	114	31 ± 11 x
71	P	319	345	154	284	110 ± 33 x
72	P	185	225	59	245	186 ± 36 x
73	P	75	169	120	160	40 ± 49
74	P	149	461	135	184	48 ± 36
75	P	417	705	110	204	84 ± 23 x

deel, worden toegeschreven aan de reeds relatief hoge praevaccinatietiters, die waarschijnlijk nog een restant zijn van de voorafgaande epidemie. De absolute waarde van de antistoftiters loopt voor de 3 vaccins niet zoveel uiteen.

Gedurende de winter 1950/1951 zijn verscheiden groepen van personen in Nederland gevaccineerd, hetzij met polyvalent, hetzij met monovalent (FM₁) vaccin. Wij hebben getracht een aantal gegevens over de resultaten van deze vaccinatie te verzamelen. De geneeskundige diensten en bedrijfsartsen, die ons hun gegevens welwillend ter beschikking hebben gesteld, brengen wij daarvoor gaarne onze dank.

Men bedenke, dat deze gegevens betrekking hebben op vaccinaties in verschillende bedrijven, zonder dat van tevoren een vaccinatieschema was opgesteld. De groepen, die vergeleken worden, bestaan uit personen die zich vrijwillig voor vaccinatie hebben aangemeld en uit personen, die zich niet aan de vaccinatie wensten te onderwerpen. De verhouding tussen deze beide groepen in de verschillende bedrijven c.q. bedrijfsonderdelen, was zeer uiteenlopend. Daar op enkele uitzonderingen na de ziektecijfers een onderscheid tussen influenza en andere acute respiratoire infecties niet mogelijk maakten, hebben wij, om nog zoveel mogelijk vergelijkbare resultaten te verkrijgen, alle acute respiratoire infecties tesamen genomen. Opgemerkt zij, dat de influenza A'-epidemie in de winter 1950/1951 een zodanige omvang heeft gehad, dat epidemische influenza is voorgekomen op 92% van de bedrijven, waarvan de ziekteverzuimcijfers wekelijks op de Afdeling Statistiek van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde worden bewerkt (VERLINDE) (5).

De resultaten van de statistische bewerking zijn in tabel 2 aangegeven. Er is zowel met monovalent (M) als met polyvalent (P) vaccin gevaccineerd, op één bedrijf met beide, terwijl bij twee bedrijven niet met zekerheid bekend was, met welk vaccin is gewerkt.

Op 27 (met x gemerkt) van de 60 bedrijven was het verschil in het percentage acute respiratoire infecties tussen de gevaccineerde en de niet-gevaccineerde groep positief significant, d.w.z. dat onder de niet-gevaccineerde personen een significant hoger ziektepercentage werd gevonden dan onder de gevaccineerde personen. Op één bedrijf (met xx gemerkt) was het significante verschil tussen beide

groepen juist omgekeerd. Tabel 3 geeft hiervan een samenvatting. Significant betekent hier, dat er bij afwezigheid van enig werkelijk verschil minder dan 5% kans zou bestaan op een even groot of nog groter verschil tussen de percentages, dan werd waargenomen.

Tabel 3. Verschillen in het percentage acute respiratoire infecties op de bedrijven c.q. bedrijfssonderdelen, tussen de gevaccineerde en niet-gevaccineerde groepen.

Vaccin	significant pos.	significant neg.	niet significant
onbekend	10 (37%)	1	16
M			13
P	17 (57%)		1
M/P			2

Tabel 3 leert nog, dat 57% van de bedrijven, waar met polyvalent vaccin is gevaccineerd, een significant verschil in de ziektepercentages ten gunste van de vaccinatie tonen, terwijl dit slechts bij 37% van de met monovalent vaccin gevaccineerde bedrijven het geval is. Dit is een verrassende uitkomst, daar het monovalente vaccin bestond uit het epidemie-verwekkende virustype.

Uit de bewerkte gegevens kan de conclusie worden getrokken, dat de vaccinatie bij 47% van de bedrijven c.q. bedrijfssonderdelen, een gunstig effect en bij de overigen geen effect schijnt te hebben gehad. Of dit effect reëel, dan wel schijnbaar is, hangt af van mogelijke diagnostische fouten, de persoonlijke aequatie van de waarnemer en van de vrijwilligheid als basis van groepsindeling.

Het trekken van een reële conclusie zal o.i. alleen mogelijk zijn, wanneer vóór een te verwachten toekomstige epidemie een vaccinatie-plan wordt opgesteld, waarbij deze foutenbronnen zoveel mogelijk vermeden worden.

LITERATUUR.

1. S. FAZEKAS DE ST. GROTH: Austr. Journ. exp. Biol. a. Med. Sc. 28, 559, (1950); 29, 340, (1951).
2. G. MEIKLEJOHN, D. L. WEISS, R. I. SHRAGG and E. H. LENNETTE: Am. Journ. Hyg. 55, 1, (1952).
3. J. MULDER, L. M. BRANS and J. F. PH. HERS: Antonie van Leeuwenhoek 78, 131, (1952).
4. J. VAN DER VEEN and J. MULDER: Onderz. en Mededel. Inst. v. Praev. Geneesk. 6, (1950).
5. J. D. VERLINDE: Ned. Tijdschrift v. Geneesk. in druk.