

Influenza-Impfung und Atemwegsvirus-Interferenz unter dem Personal des Verteidigungsministeriums während der Grippesaison 2017-2018

[Greg G. Wolff](#)

Armed Forces Health Surveillance Branch Air Force Satellite, 2510 5th Street, Bldg 840, Wright-Patterson AFB, OH 45433, United States
Received 20 June 2019, Revised 30 September 2019, Accepted 1 October 2019, Available online 10 October 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.005>

Höhepunkte

- Wir untersuchten die Virusinterferenz in einer vom Verteidigungsministerium abhängigen Bevölkerung.
- Das geimpfte Personal hatte keine signifikante Wahrscheinlichkeit für Atemwegserkrankungen.
- Das geimpfte Personal war gegen Grippe geschützt.
- Die Wahrscheinlichkeit einer Virusinfektion durch Impfung variierte bei den einzelnen Atemwegsviren.

Kurzfassung

Zweck

Der Erhalt einer Grippeimpfung kann das Risiko für andere Atemwegsviren erhöhen, ein Phänomen, das als Virusinterferenz bekannt ist. Zur Berechnung der Wirksamkeit eines Grippeimpfstoffs werden häufig test-negative Studiendesigns verwendet. Das Phänomen der Virusinterferenz widerspricht der Grundannahme der test-negativen Impfstoff-Wirksamkeitsstudie, dass eine Impfung das Risiko einer Infektion mit anderen Atemwegserkrankungen nicht verändert und somit die Ergebnisse der Impfstoff-Wirksamkeit potenziell in die positive Richtung verzerrt. Ziel dieser Studie war es, die Virusinterferenz zu untersuchen, indem der Status des Respirationsvirus unter den Mitarbeitern des Verteidigungsministeriums auf der Grundlage ihres Influenza-Impfstatus verglichen wird. Darüber hinaus wurden einzelne respiratorische Viren und ihr Zusammenhang mit der Grippeimpfung untersucht.

Ergebnisse

Wir verglichen den Impfstatus von 2880 Personen mit nicht-influenza-respiratorischen Viren mit 3240 Personen mit pan-negativen Ergebnissen. Beim Vergleich von geimpften mit nicht geimpften Patienten betrug das bereinigte Odds Ratio für Nicht-Grippe-Viren 0,97 (95% Konfidenzintervall (CI): 0,86, 1,09; $p = 0,60$). Zusätzlich wurde der Impfstatus von 3349 Grippefällen mit drei verschiedenen Kontrollgruppen verglichen: alle Kontrollen ($N = 6120$), Nicht-Grippe-Positivkontrollen ($N = 2880$) und pan-negative Kontrollen ($N = 3240$). Die bereinigten ORs für die Vergleiche zwischen den drei Kontrollgruppen variierten nicht sehr stark (Bereich: 0,46-0,51).

Schlussfolgerungen

Der Erhalt einer Grippeimpfung war nicht mit einer Virusinfektion in unserer Bevölkerung verbunden. Die Untersuchung der Virusinterferenzen durch spezifische respiratorische Viren ergab gemischte Ergebnisse. Die von Impfstoffen abgeleitete Virusinterferenz war signifikant mit dem Coronavirus und dem menschlichen Metapneumovirus assoziiert; ein signifikanter Schutz durch Impfung war jedoch nicht nur mit den meisten Influenzaviren, sondern auch mit Parainfluenza-, RSV- und Nicht-Influenzavirus-Koinfektionen assoziiert.

Schlüsselwörter

Grippeimpfstoff; Virusinterferenz; Verteidigungsministerium; Atemwegserkrankungen

Abkürzungen

DoD, Department of Defense; DoDGRS, The Department of Defense Global Respiratory Pathogen Surveillance Program; GEIS, Global Emerging Infections Surveillance and Response System;

DHA/AFHSB, AF, The Defense Health Agency/Armed Forces Health Surveillance Branch, Air Force Satellite Cell; USAFSAM, United States Air Force School of Aerospace Medicine; LPMC, Landstuhl Regional Medical Center; RSV, Respiratory Syncytial Virus; AFCITA, Air Force Complete Immunization Tracking Application; OR, Odds Ratio; 95% CI, 95% Confidence Interval.

1. Einführung

Die Influenza-Pandemie von 1918-1919, die weltweit zu schätzungsweise 50 Millionen Todesfällen beitrug, weckte das Interesse an der Erforschung von Grippeimpfstoffen ^[1]. Zwanzig Jahre nach Beginn der Pandemie wurde 1938 der erste Grippeimpfstoff an US-Soldaten verabreicht ^[1]. Von der Grippezeit 2010-2011 bis zur Saison 2017-2018, mit Ausnahme der Saison 2014-2015, erwies sich der Grippeimpfstoff als wirksam, um die Belastung durch die saisonale Grippe in den Vereinigten Staaten zu verringern ^[2], ^[3], ^[4], ^[5], ^[6].

Während die Influenza-Impfung vor Influenza schützt, kann eine natürliche Influenza-Infektion das Risiko von nicht-influenza-respiratorischen Viren verringern, indem sie eine vorübergehende, unspezifische Immunität gegen diese Viren verleiht ^[7], ^[8]. Andererseits haben kürzlich veröffentlichte Studien das Phänomen der Impfstoff-assoziierten Virusinterferenz beschrieben, d.h. geimpfte Personen können ein erhöhtes Risiko für andere respiratorische Viren haben, weil sie nicht die unspezifische Immunität erhalten, die mit der natürlichen Infektion einhergeht ^[7], ^[8], ^[9], ^[10]. Es gibt nur begrenzte Belege dafür, dass der Influenza-Impfstoff tatsächlich mit dem Prozess der Virusinterferenz in Verbindung gebracht werden kann ^[8], ^[11]. Andere Studien haben keinen Zusammenhang zwischen einer Grippeimpfung und einem erhöhten respiratorischen Virusrisiko gefunden ^[10], ^[12].

Ziel dieser Studie ist es, das allgemeine Wissen über die mit dem Influenza-Impfstoff in Zusammenhang stehende Virusinfektion zu erweitern, indem die Raten der nicht mit dem Influenza-Impfstoff in Zusammenhang stehenden respiratorischen Viren mit negativen Labortests verglichen werden und der Impfstatus von Influenza-positiven Fällen mit den Kontrollen beim Personal des Verteidigungsministeriums (Department of Defense, DoD) verglichen wird. Das Verteidigungsministerium stellt eine einzigartige Population für Impfstudien zur Verfügung, da eine obligatorische Impfung gegen Influenza vom Verteidigungsministerium für alle Mitarbeiter des aktiven Dienstes und der Reservekomponente vorgeschrieben ist ^[13]. Ziel dieser Studie ist es, den Zusammenhang zwischen spezifischen respiratorischen Viren und der Grippeimpfung zu untersuchen. Das Protokoll für diese Studie wurde vom Institutional Review Board des Air Force Research Laboratory überprüft und als freigestellt genehmigt.

2. Materialien und Methoden

Das Global Respiratory Pathogen Surveillance Program (DoDGRS) des Verteidigungsministeriums ist ein DoD-weites Programm, das durch das Global Emerging Infections Surveillance and Response System (GEIS) eingerichtet wurde. Das Programm wurde 1997 als reines Influenza-Überwachungsprogramm ins Leben gerufen. In der Grippezeit 2013-2014 fügte das Programm ein Respiratory Film Array für grippe-negative Proben hinzu und begann mit der Identifizierung anderer respiratorischer Pathogene. Ab der Grippezeit 2017-2018 fügte das Programm Luminex Film Array-Fähigkeiten hinzu, um auf respiratorische Pathogene zu testen, und wurde unter dem Namen DoDGRS bekannt. Die Defense Health Agency/Armed Forces Health Surveillance Branch - Air Force Satellite Cell (DHA/AFHSB - AF) und die United States Air Force School of Aerospace Medicine (USAFSAM) verwalten das Überwachungsprogramm, das eine globale Überwachung unter den Begünstigten des DoD an 79 Sentinel-Standorten (einschließlich der Einsatzorte) und vielen Nicht-Sentinel-Standorten umfasst. Die an der USAFSAM und dem Landstuhl Regional Medical Center (LRMC) abgeschlossenen Labortests umfassten Multiplex-PCR-Panels für Atemwegserreger (einschließlich Adenovirus, Chlamydia pneumoniae, Coronavirus, humanes Bocavirus, humanes Metapneumovirus, Mycoplasma pneumoniae, Parainfluenza, Respiratory Syncytial Virus (RSV), Rhinovirus/Enterovirus und Koinfektionen) ^[14], ^[15], Viruskulturen zum Nachweis von Influenza- und anderen respiratorischen Viren sowie Influenza A/B-Subtypisierung mittels PCR ^[16], ^[17]. Der Impfstatus wurde sowohl aus der Air Force Complete Immunization Tracking Application (AFCITA), einer Datenbank der US-Luftwaffe, die Daten zu Impfungen enthält, als auch aus Erhebungen abgeleitet, die denjenigen, die Atemgasproben einreichten, durchgeführt wurden. Wenn der Patient in der AFCITA für die Grippezeit 2017-2018 über einen Grippeimpfnachweis verfügte oder bei der Umfrage mit "Ja" antwortete, dass er während der

Saison geimpft wurde, wurde er als geimpft identifiziert. Patienten, die nicht für die Saison geimpft waren oder die weniger als 14 Tage vor der Probenabgabe geimpft wurden, wurden als ungeimpft eingestuft.

Alle Personen, die dem DoDGRS für die Grippesaison 2017-2018 eine Atemprobe einreichten, kamen für die Studie in Frage. Die Influenza-Saison begann am 1. Oktober 2017 und endete am 29. September 2018. Diejenigen, die eine Probe einreichten und nur auf Chlamydia pneumoniae und/oder Mycoplasma pneumoniae positiv getestet wurden, wurden ausgeschlossen, weil diese Krankheiten bakteriologischer und nicht viraler Natur sind. Personen mit Influenza- und Nicht-Influenza-Koinfektionen wurden ausgeschlossen, weil sie nicht eindeutig entweder als Influenza- oder Nicht-Influenza-Respirationsvirus klassifiziert werden konnten. Personen mit mehreren während der Saison gesammelten Proben wurden ebenfalls aus der Studie herausgenommen, da sie im Laufe der Saison mehrere verschiedene Viren gehabt haben könnten. Proben, bei denen weder der Impfstatus über Datenbanken ermittelt werden konnte noch ein Fragebogen ausgefüllt wurde, wurden ausgeschlossen, da der Impfstatus nicht bestätigt werden konnte. Versuchspersonen, die vor der Impfung erkrankt waren, wurden ausgeschlossen, da der Impfstatus nicht mit der Krankheit zusammenhängt. Schließlich wurden diejenigen Personen, bei denen das Labor die Probe ablehnte, nicht in die endgültige Studienpopulation aufgenommen.

Die Datenverwaltung und die statistischen Analysen wurden mit SAS 9.4 und SAS Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt. Die grundlegende deskriptive Epidemiologie wurde verwendet, um Zählungen und Ergebnisraten nach Geschlecht, militärischer Nutznießerkategorie, Altersgruppe, Krankheitsstatus, Saisonabhängigkeit der Krankheit und Impfstatus zu erhalten. Um festzustellen, ob die Virusinterferenz mit der Influenza-Impfung in der vom Militär begünstigten Bevölkerung in Zusammenhang steht, wurden Odds Ratios und Konfidenzintervalle berechnet, wobei eine bedingte logistische Regression zum Vergleich des Impfstatus aus zwei Analysen verwendet wurde. Zunächst wurden diejenigen mit einer anderen viralen Atemwegserkrankung als Influenza mit denjenigen verglichen, bei denen kein Erreger nachgewiesen wurde (pan-negativ). Als nächstes wurden grippepositive Fälle mit drei verschiedenen Kontrollgruppen verglichen. Die erste Kontrollgruppe umfasste alle Kontrollen, insbesondere Personen, die negativ auf Grippe oder positiv auf ein anderes respiratorisches Virus als Grippe getestet wurden. Die zweite Kontrollgruppe bestand nur aus Personen, die positiv auf andere respiratorische Viren als Grippe getestet wurden. Schließlich wurden pan-negative Kontrollen mit Influenza-Fällen verglichen. Für den Vergleich anderer Atemwegserkrankungen mit Pannegativen sowie für alle drei Fall-Kontroll-Vergleiche wurden unbereinigte und bereinigte Odds Ratios für die Gesamtbevölkerung, nur die Bevölkerung mit AFCITA-Aufzeichnungen und nur die Bevölkerung im aktiven Dienst während der Grippesaison berechnet. Adjusted Odds Ratios wurden nach der Modellierung von Variablen in einer verschachtelten logistischen Regression berechnet, wobei alle Variablen mit $p < 0,20$ beibehalten und dann zu einem vollständigen logistischen Modell addiert wurden. Im vollständigen logistischen Modell wurden nur die Variablen, die signifikant blieben, in das endgültige angepasste Modell aufgenommen. Die Altersgruppe blieb in der Gesamtbevölkerung signifikant, die Altersgruppe und die Saisonalität blieben in der AFCITA bestätigten Impfgruppe und in der Bevölkerung im aktiven Dienst signifikant, und Geschlecht, Altersgruppe und Saisonalität blieben in allen drei Fall-Kontroll-Vergleichen signifikant. Die jeweiligen Variablen, die signifikant blieben, wurden in die Anpassung des Quotenverhältnisses für die Gesamtsaison einbezogen. Die Ergebnisse der einzelnen respiratorischen Viren wurden ebenfalls untersucht und nach Impfstatus stratifiziert. Odds Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte wurden berechnet, um zu bestimmen, ob einzelne respiratorische Viren mit der Grippeimpfung in Zusammenhang stehen.

3. Ergebnisse

Für die Grippesaison 2017-2018 wurden 4041 von 11.943 Proben positiv auf Grippe getestet (33,8%) (Daten nicht gezeigt). Es wurden 3869 Proben als andere respiratorische Pathogene identifiziert (32,4%). Die restlichen 4033 Proben ergaben ein negatives Ergebnis (33,8%) (Daten nicht gezeigt). Von den 11.943 Proben wurden 2474 (20,7%) Proben aufgrund der im Abschnitt Methoden beschriebenen Ausschlusskriterien aus unserer Population ausgeschlossen, so dass eine endgültige Studienpopulation von 9469 einzigartigen Personen übrig blieb (Daten nicht gezeigt). Bei der Studienpopulation handelte es sich überwiegend um männliche Mitglieder des aktiven Dienstes im Alter von 18-35 Jahren ([Tabelle 1](#), [Tabelle 2](#)). Die Mehrheit der Studienpopulation war geimpft ([Tabelle 1](#), [Tabelle 2](#)). Die meisten respiratorischen Proben wurden während der Wintermonate (Dezember, Januar und Februar) analysiert ([Tabelle 1](#), [Tabelle 2](#)).

Tabelle 1. Demographische Daten nach Krankheitsstatus.

	Respiratory Virus Positive (n = 2880) N (column %)	No Pathogen Detected (n = 3240) N (column %)
<i>Sex</i>		
Male	1576 (54.7)	1770 (54.6)
Female	1304 (45.3)	1470 (45.4)
<i>Beneficiary Category</i>		
Active Duty	1119 (38.8)	1625 (50.1)
Child	1212 (42.1)	666 (20.6)
Other	97 (3.4)	158 (4.9)
Retiree	103 (3.6)	244 (7.5)
Spouse	308 (10.7)	485 (15.0)
Unknown	41 (1.4)	62 (1.9)
<i>Age Group</i>		
0–17	1237 (42.9)	685 (21.1)
18–35	1074 (37.3)	1562 (48.2)
36+	569 (19.8)	993 (30.7)
<i>Vaccination Status</i>		
Vaccinated	2050 (71.2)	2441 (75.3)
Unvaccinated	830 (28.8)	799 (24.7)
<i>Season</i>		
Winter	1770 (61.4)	1921 (59.3)
Spring	716 (24.9)	827 (25.5)
Summer	69 (2.4)	122 (3.8)
Fall	325 (11.3)	370 (11.4)

Tabelle 2. Demographische Daten nach Impfstatus.

	Vaccinated (n = 6541)	Not Vaccinated (n = 2928)
<i>Sex</i>		
Male	3916 (59.9)	1310 (44.7)
Female	2625 (40.1)	1618 (55.3)
<i>Beneficiary Category</i>		
Active Duty	2516 (55.3)	247 (8.4)
Child	1597 (24.4)	1469 (50.2)
Other	181 (2.8)	237 (8.1)
Retiree	403 (6.1)	272 (9.3)
Spouse	654 (10.0)	616 (21.0)
Unknown	90 (1.4)	87 (3.0)
<i>Age Group</i>		
0–17	1616 (24.7)	1522 (52.0)
18–35	3007 (46.0)	627 (21.4)

	Vaccinated (n = 6541)	Not Vaccinated (n = 2928)
36+	1918 (29.3)	779 (26.6)
<i>Disease Status</i>		
Other Respiratory Virus	2050 (31.3)	830 (28.3)
Influenza	2050 (31.3)	1299 (44.4)
No Pathogen Detected	2441 (37.4)	799 (27.3)
<i>Season</i>		
Winter	4327 (66.2)	1912 (65.3)
Spring	1644 (25.1)	548 (18.7)
Summer	165 (2.5)	45 (1.5)
Fall	405 (6.2)	423 (14.5)

Diejenigen, die positiv auf ein anderes respiratorisches Virus als Influenza getestet wurden, hatten eine ähnliche Aufschlüsselung nach Geschlecht, Impfstatus und Krankheitsaison im Vergleich zu Pannegativen ([Tabelle 1](#)). Die andere respiratorisch positive Gruppe hatte mehr begünstigte Kinder und war insgesamt jünger als die Gruppe mit pan-negativen Tests ([Tabelle 1](#)). Betrachtet man die nach Impfstatus geschichteten demografischen Merkmale, so waren Männer häufiger geimpft als Frauen ([Tabelle 2](#)). Mitglieder im aktiven Dienst ließen sich mit höherer Wahrscheinlichkeit impfen als Personen mit einem anderen Begünstigtenstatus ([Tabelle 2](#)). Die jüngere Bevölkerung war im Vergleich zu anderen Altersgruppen häufiger ungeimpft ([Tabelle 2](#)). Die Zusammensetzung der Laborergebnisse (andere respiratorische Viren, Influenza und kein Erreger nachgewiesen) verteilte sich ziemlich gleichmäßig auf die geimpfte Bevölkerung; bei den nicht geimpften Personen war es jedoch wahrscheinlicher, dass ihre Proben als Influenza-Ergebnisse auftraten ([Tabelle 2](#)). Der Winter war die vorherrschende Jahreszeit für Krankheits- und Probenuntersuchungen ([Tabelle 2](#)). In der Studienpopulation verfügten 4549 Personen über AFCITA-Impfungen (48,0%), während 4920 Personen ihren Impfstatus per Fragebogen selbst angaben (52,0%) (Daten nicht ausgewiesen).

Bei der Untersuchung der Population mit anderen respiratorischen Viren, bei der kein Virus nachgewiesen wurde, hatten die geimpften Personen im Vergleich zu den nicht geimpften Personen eine um 19% geringere unbereinigte Wahrscheinlichkeit (95% CI: 0,72, 0,91), andere respiratorische Viren zu haben ([Tabelle 3](#)). Nach Bereinigung um die Altersgruppe war die Wahrscheinlichkeit, andere respiratorische Viren in der geimpften Bevölkerung zu haben, um 3% geringer (95% CI: 0,86, 1,09) ([Tabelle 3](#)). Die unbereinigten (Daten nicht gezeigt) waren statistisch signifikant; die bereinigten Quoten blieben jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,60$) ([Tabelle 3](#)). Da der selbst angegebene Impfstatus unter Umständen nicht genau ist und die Ergebnisse verzerren kann, wurden ausschließlich diejenigen mit AFCITA-bestätigter Impfung untersucht. Bei denjenigen, die gemäß den AFCITA-Aufzeichnungen geimpft waren, war die unbereinigte Wahrscheinlichkeit, andere respiratorische Viren zu haben, um 5% geringer (95% CI: 0,68, 1,34) als bei denjenigen, die nicht geimpft waren ([Tabelle 3](#)). Durch die Anpassung nach Altersgruppe und Saisonalität stieg die Wahrscheinlichkeit, andere respiratorische Viren in der geimpften Bevölkerung zu haben, auf 23% (95% KI: 0,86, 1,76) ([Tabelle 3](#)). Weder die unbereinigten Quoten (Daten nicht gezeigt) noch die bereinigten Quoten ($p = 0,24$) in der AFCITA-Population waren signifikant. Die Virusinterferenz wurde auch unter den Aktiven nur für die Saison 2017-2018 untersucht. Diejenigen, die geimpft waren, hatten etwas niedrigere unbereinigte Quoten (OR: 0,97, 95% CI: 0,73, 1,29) für andere respiratorische Viren im Vergleich zu denjenigen, die nicht geimpft waren ([Tabelle 3](#)). Nach Bereinigung um Alter und Jahreszeit stiegen diese Quoten auf eine 20% höhere Wahrscheinlichkeit (95% KI: 0,89, 1,61), andere respiratorische Viren in der geimpften Bevölkerung zu haben; die unbereinigten (Daten nicht gezeigt) und bereinigten ($p = 0,24$) Quotenverhältnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant ([Tabelle 3](#)).

Tabelle 3. Odds Ratio der Virusinterferenz Odds Ratio der Grippesaison 2017-2018.

Total Population

	Other Respiratory Viruses	Pan-Negative Respiratory Virus	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Adjusted OR p-Value
Vaccinated	2050	2441	0.81 (0.72, 0.91)	0.97 (0.86, 1.09)*	0.60
Unvaccinated	830	799			
<i>AFCITA Confirmed Vaccination</i>					
Vaccinated	1417	2979	0.95 (0.68, 1.34)	1.23 (0.86, 1.76)**	0.25
Unvaccinated	51	102			
<i>Active Duty Only</i>					
Vaccinated	1046	2570	0.97 (0.73, 1.29)	1.20 (0.89, 1.61)**	0.24
Unvaccinated	73	174			

* Bereinigt um die Altersgruppe.

** Bereinigt um Altersgruppe und Saisonabhängigkeit.

Sowohl die unbereinigte als auch die bereinigte Grippewahrscheinlichkeit war in der geimpften Bevölkerung für alle drei Kontrollgruppen signifikant niedriger (Tabelle 4). Die bereinigten ORs reichten von 0,46 (pan-negativer Vergleich) bis 0,51 (nicht-Influenzavirus-positiver Vergleich) (Tabelle 4). Die 95% KI für die bereinigten ORs aller drei Vergleichsgruppen überlappten sich, und es wurden keine Unterschiede zwischen den einzelnen Kontrollgruppen im Vergleich zu Influenzafällen festgestellt.

Tabelle 4. Odds Ratios für Influenzafälle im Vergleich zu Kontrollen mit verschiedenen Kontrollgruppen.

<i>Cases vs All Controls</i>					
	Case Control	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)***	Adjusted OR p-value	
Vaccinated	2050 4491	0.57 (0.52, 0.63)	0.48 (0.43, 0.52)	<0.0001	
Unvaccinated	1299 1629				
<i>Cases vs Non-influenza Virus Positive Controls</i>					
	Case Control	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)***	Adjusted OR p-value	
Vaccinated	2050 2050	0.64 (0.57, 0.71)	0.51 (0.45, 0.57)	<0.0001	
Unvaccinated	1299 830				
<i>Cases vs Pan-Negative Controls</i>					
	Case Control	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)***	Adjusted OR p-value	
Vaccinated	2050 2441	0.52 (0.47, 0.57)	0.46 (0.41, 0.52)	<0.0001	
Unvaccinated	1299 799				

*** Bereinigt nach Geschlecht, Altersgruppe und Jahreszeit.

Es wurde auch untersucht, wie hoch die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses für einzelne Atemwegsviren nach Impfstatus ist (Tabelle 5). Der Influenza-Impfstoff schützte mit Ausnahme von zweien (Influenza B Victoria- und Influenza-Koinfektionen) alle Influenza-Virusergebnisse, auf die in signifikanter Höhe getestet wurde, ausreichend (Tabelle 5). Sowohl Influenza-B-Victoria- als auch Influenza-Koinfektionen hatten die Chancen in der geimpften Kohorte verringert, jedoch nicht auf signifikante Werte (Tabelle 5). Bei der spezifischen Untersuchung von Nicht-Grippe-Viren war die Wahrscheinlichkeit sowohl des Coronavirus als auch des menschlichen Metapneumovirus bei geimpften Personen im Vergleich zu ungeimpften Personen signifikant höher (OR = 1,36 bzw. 1,51) (Tabelle 5). Umgekehrt hatten alle anderen Nicht-Grippe-Viren des Respirationstraktes in der geimpften Population eine verringerte Wahrscheinlichkeit, einschließlich signifikant verringerter Wahrscheinlichkeitsverhältnisse bei geimpften Personen mit Parainfluenza-, RSV- und Nicht-Grippe-

Virus-Koinfektionen ([Tabelle 5](#)). Darüber hinaus war das Odds Ratio in der Kohorte ohne nachgewiesenen Erreger bei geimpften gegenüber nicht geimpften Personen signifikant höher (OR = 1,51) ([Tabelle 5](#)).

Tabelle 5. Respiratorische Viren und Odds Ratios nach Impfstatus.

Virus	Vaccinated (%)	Not Vaccinated (%)	OR (95% CI)	P-Value
Influenza	2050 (31.3)	1299 (44.4)	0.57 (0.52, 0.63)	<0.01
Influenza A	1256 (19.2)	741 (25.3)	0.70 (0.63, 0.78)	<0.01
Influenza A H1N1	225 (3.4)	227 (7.8)	0.42 (0.35, 0.51)	<0.01
Influenza A H3N2	1023 (15.6)	512 (17.5)	0.88 (0.78, 0.98)	0.02
Influenza B	662 (10.1)	474 (16.2)	0.58 (0.51, 0.66)	<0.01
Influenza B Victoria	7 (0.1)	8 (0.3)	0.39 (0.14, 1.08)	0.07
Influenza B Yamagata	85 (1.3)	77 (2.6)	0.49 (0.36, 0.67)	<0.01
Influenza Coinfection	9 (0.1)	9 (0.3)	0.45 (0.18, 1.13)	0.09
Non-Influenza Virus	2050 (31.3)	830 (28.3)	1.15 (1.05, 1.27)	<0.01
Adenovirus	144 (2.2)	78 (2.7)	0.82 (0.62, 1.09)	0.17
Coronavirus	507 (7.8)	170 (5.8)	1.36 (1.14, 1.63)	<0.01
Human Bocavirus	69 (1.1)	34 (1.2)	0.91 (0.60, 1.37)	0.64
Human Metapneumovirus	335 (5.1)	101 (3.5)	1.51 (1.20, 1.90)	<0.01
No Pathogen Detected	2441 (37.3)	799 (27.3)	1.59 (1.44, 1.75)	<0.01
Parainfluenza	139 (2.1)	92 (3.1)	0.67 (0.51, 0.87)	<0.01
RSV	369 (5.6)	202 (6.9)	0.81 (0.68, 0.96)	0.02
Rhinovirus/Enterovirus	875 (13.4)	400 (13.7)	0.98 (0.86, 1.11)	0.71
Non-Influenza Virus Coinfection	225 (3.4)	138 (4.7)	0.72 (0.58, 0.89)	<0.01

4. Diskussion

Bei der Untersuchung von 6120 Personen mit anderen respiratorischen Viren als Influenza und pan-negativen Ergebnissen, die dem DoDGRS-Team eine Atemprobe zur Laboruntersuchung vorlegten, hatten diejenigen, die einen Influenza-Impfstoff erhielten, im Vergleich zur ungeimpften Gruppe ein geringeres Risiko, andere respiratorische Erreger identifizieren zu lassen. Eine Studie in den Vereinigten Staaten fand ähnliche Ergebnisse ^[12]. Die Studie fand heraus, dass eine Grippeimpfung nicht mit dem Nachweis von Nicht-Grippe-Respirationsviren assoziiert war ^[12]. Darüber hinaus zeigten die Labordaten in unserer Studie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Coronaviren und humanen Metapneumoviren bei Personen, die eine Grippeimpfung erhielten. Die Studie fand ähnliche Ergebnisse wie unsere Studie und fand keinen Zusammenhang zwischen Influenza-Impfung und RSV, Adenovirus, humanem Metapneumovirus, Rhinovirus oder Coronavirus ^[12]. In derselben Studie wurde zwar ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Parainfluenza- und der Grippeimpfung festgestellt, aber beim Vergleich von Kindern und Erwachsenen verlief der Zusammenhang in entgegengesetzte Richtungen ^[12]. In unserer krankheitsspezifischen Untersuchung wurden Virusinterferenztrends für das Coronavirus und das humane Metapneumovirus festgestellt; zwei spezifische respiratorische Viren (Parainfluenza und RSV) zeigten jedoch einen signifikanten Schutz im Zusammenhang mit der Impfung gegen Influenza, und alle anderen getesteten Viren (Adenovirus, humanes Bocavirus und Rhinovirus/Enterovirus) zeigten einen - wenn auch nicht signifikanten - Schutz im Zusammenhang mit der Impfung ([Tabelle 5](#)).

Eine zusätzliche Untersuchung der Virusinterferenzen wurde durchgeführt, indem der Einfluss von drei Nicht-Grippe-Kontrollgruppen auf die Wirksamkeit des Impfstoffs bewertet wurde (N = 9469). Die bereinigten ORs für die drei Gruppen reichten von 0,46 bis 0,51, wobei sie ähnliche 95%-Konfidenzintervalle aufwiesen und einen Unterschied von 5% in der Impfstoffwirksamkeit ausmachten. Die geringfügigen Unterschiede in der Impfstoffwirksamkeit aller drei Kontrollgruppen unterstützen das Konzept der Virusinterferenz nicht.

Zur Berechnung der Grippeimpfstoff-Wirksamkeit werden häufig test-negative Studiendesigns verwendet. Bei dieser Art von Studie werden Probanden mit einer grippeähnlichen Erkrankung rekrutiert,

eine respiratorische Probe entnommen, ein diagnostischer Labortest zur Bestimmung des Erregers durchgeführt und der Impfstatus der Person ermittelt [\[18\]](#), [\[19\]](#), [\[20\]](#), [\[21\]](#). Das Phänomen der Impfstoff-assoziierten Virusinterferenz widerspricht der Grundannahme der test-negativen Impfstoff-Wirksamkeitsstudie, d.h. die Impfung verändert das Risiko einer Infektion mit anderen Atemwegserkrankungen nicht. Die Ergebnisse dieser Studie stützen nicht die Möglichkeit einer Verzerrung in Studien zur Wirksamkeit test-negativer Grippeimpfstoffe. Bei einem testnegativen Studiendesign müssen die Patienten an einer grippeähnlichen Erkrankung leiden. Wenn die geimpfte Bevölkerung im Vergleich zur nicht geimpften Bevölkerung eher an anderen Atemwegsviren erkrankt sein muss, ist die Wahrscheinlichkeit, an Influenza zu erkranken, geringer, da die Bevölkerung krank sein muss. In diesen Studien eingeführte Verzerrungen können zu einer Überschätzung der Wirksamkeit von Impfstoffen führen.

Eine obligatorische Grippeimpfung ist für alle Mitarbeiter im aktiven Dienst erforderlich [\[13\]](#). Daher haben sich Impfstoff-Wirksamkeitsstudien, in denen ausschließlich Militärangehörige im aktiven Dienst untersucht wurden, in der Vergangenheit als methodisch ungültig erwiesen und oft zu uninterpretierbaren Ergebnissen geführt [\[22\]](#), [\[23\]](#). Um mögliche Probleme bei der obligatorischen Impfung zu untersuchen, wurde die Begünstigtenkategorie in das logistische Regressionsmodell aufgenommen. Während die Nutznießerkategorie nicht signifikant blieb und daher im endgültigen logistischen Modell nicht beibehalten wurde, wurden dann die Mitglieder im aktiven Dienst von der übrigen Bevölkerung getrennt und die Virusinterferenz in dieser Population berechnet. Sowohl das unbereinigte als auch das bereinigte Modell zeigten keine signifikanten Hinweise auf eine Virusinterferenz bei Mitgliedern im aktiven Dienst; daher scheint dieser große Teil der Bevölkerung die Studienergebnisse nicht im Gegensatz zu den oben erwähnten Impfstoff-Wirksamkeitsstudien zu verzerren.

Zu den Einschränkungen der Studie gehört die Annahme eines kausalen Zusammenhangs zwischen Grippeimpfung und Atemwegsviren. Möglicherweise gab es andere Faktoren, die die Raten von Atemwegserkrankungen beeinflussten. Durch eine Anpassung in der konditionalen logistischen Regressionsanalyse wurde versucht, einige Faktoren zu berücksichtigen, die das Ergebnis der Atemwegserkrankungen beeinflussen könnten. Darüber hinaus stütze sich unsere Studie auf den selbstberichteten Impfstatus, wenn in der AFCITA keine Daten verfügbar waren. Der fehlende Impfstatus war bei Mitgliedern unserer Studie, die nicht im aktiven Dienst standen, besonders hoch, da viele dieser Patienten in Kliniken außerhalb der Basis behandelt und daher nicht unbedingt in der AFCITA erfasst wurden. Es wurden jedoch selbstberichtete Impfdaten einbezogen, um den Impfstatus zu erhöhen, wenn keine AFCITA-Daten verfügbar waren. Es wurde davon ausgegangen, dass die selbstberichteten Daten relativ genau waren. Um sicherzustellen, dass die selbstberichteten Daten keine verzerrenden Ergebnisse darstellen, wurden diejenigen mit AFCITA-Aufzeichnungen ausschließlich auf Virusinfektionen untersucht. Sowohl das unbereinigte als auch das bereinigte Modell zeigten keine signifikanten Hinweise auf Virusinterferenzen bei AFCITA-geimpftem Personal; daher scheint der Impfprotokollstatus keine verzerrenden Studienergebnisse zu sein.

5. Schlussfolgerung

Die mit der Grippeimpfung verbundene Virusinterferenz wurde bereits untersucht [\[7\]](#), [\[8\]](#), [\[9\]](#), [\[10\]](#), [\[11\]](#), [\[12\]](#). Diese Studie war jedoch die erste Virusinterferenzstudie, die unter hochgeimpften DoD-Mitarbeitern durchgeführt wurde. Die Studie umfasste eine nach Geschlecht, Altersgruppe, Begünstigtenkategorie und Impfstatus breit gefächerte, gut verstreute Population. Zudem war die Population relativ groß, und es wurden zahlreiche respiratorische Erreger untersucht, die zuvor nicht einzeln auf Virusinterferenzen untersucht worden waren.

Die Gesamtergebnisse der Studie zeigten wenig bis gar keine Belege für die Verbindung von Virusinfektion und Grippeimpfung. Die Ergebnisse der einzelnen respiratorischen Viren waren gemischt, und einige widerlegten die Virusinterferenz. Darüber hinaus wurde bei den Personen, die den Influenza-Impfstoff erhielten, mit höherer Wahrscheinlichkeit kein Erreger nachgewiesen und das Risiko einer Grippeimpfung im Vergleich zu ungeimpften Personen verringert. Es sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um die Charakterisierung der Virusinterferenz zu erleichtern und die Gültigkeit des Test-Negativ-Designs für die Wirksamkeit des Influenza-Impfstoffs zu validieren oder zu widerlegen.

Haftungsausschluss

Die in diesem Artikel geäußerten Ansichten sind die der Autoren und stellen nicht unbedingt die offizielle Politik oder Position des Verteidigungsministeriums oder der US-Regierung dar.

Erklärung des konkurrierenden Interesses

Die Autoren erklären, dass ihnen keine konkurrierenden finanziellen Interessen oder persönlichen Beziehungen bekannt sind, die die in diesem Papier berichtete Arbeit beeinflusst haben könnten.

Literaturhinweise

- [1] National Vaccine Information Center. What is the History of Influenza Vaccine Use in America? <<https://www.nvic.org/vaccines-and-diseases/influenza/vaccine-history.aspx>> 2019. [Google Scholar](#)
- [2] J.J. Treanor, H.K. Talbot, S.E. Ohmit, *et al.* **Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains**
Clin Infect Dis, 55 (7) (2012), pp. 951-959
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [3] S.E. Ohmit, M.G. Thompson, J.G. Petrie, *et al.* **Influenza vaccine effectiveness in the 2011–2012 season: protection against each circulating virus and the effect of prior vaccination on estimates**
Clin Infect Dis, 58 (3) (2014), pp. 319-327
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [4] H.Q. McLean, M.G. Thompson, M.E. Sundaram, *et al.* **Influenza vaccine effectiveness in the United States during 2012–2013: variable protection by age and virus type**
J Infect Dis, 211 (10) (2015), pp. 1529-1540
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [5] M.L. Jackson, J.R. Chung, L.A. Jackson, *et al.* **Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015–2016 Season**
N Engl J Med, 377 (6) (2017), pp. 534-543
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2004-2018.
<<https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm>> 22 February 2019. [Google Scholar](#)
- [7] M. Suzuki, A. Camacho, K. Ariyoshi **Potential effect of virus interference on influenza vaccine effectiveness estimates in test-negative designs**
Epidemiol Infect, 142 (2014), pp. 2642-2646
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [8] B.J. Cowling, V.J. Fang, J.S.M. Peiris, *et al.* **Increased risk of noninfluenza respiratory virus infections associated with receipt of inactivated influenza vaccine**
Clin Infect Dis, 54 (2012), pp. 1778-1783
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [9] S. Feng, A. Fowlkes, A. Steffens, L. Finelli, B. Cowling **Assessment of virus interference in a test-negative study of influenza vaccine effectiveness**
Epidemiology, 28 (4) (2017), pp. 514-524
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [10] B.J. Cowling, H. Nishiura **Virus interference and estimates of influenza vaccine effectiveness from test-negative studies**
Epidemiology., 23 (6) (2012), pp. 930-931
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [11] S. Rikin, H. Jia, M. Stockwell, *et al.* **Assessment of temporally-related acute respiratory illness following influenza vaccination**
Vaccine, 36 (2018), pp. 1958-1964
[Article](#)
[Download PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [12] M.E. Sundaram, D.L. McClure, E.A. Belongia, *et al.* **Influenza vaccination is not associated with detection of noninfluenza respiratory viruses in seasonal studies of influenza vaccine effectiveness**
Clin Infect Dis, 57 (2013 September), pp. 789-793
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [13] Defense Health Agency **Seasonal Influenza Vaccination Program (IVP)**
Defense Health Agency, Falls Church, Virginia (2018), pp. 1-23
Interim Procedures Memorandum 18-005
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

- [14] NxTAG Respiratory Pathogen Panel [package insert]. Toronto, Ontario, Canada: Luminex; 2016. [Google Scholar](#)
- [15] Biofire FilmArray Respiratory Pathogen Panel [package insert]. Salt Lake City, Utah, USA; 28 June 2017. [Google Scholar](#)
- [16] CDC Influenza A Subtyping Kit (Version 2) [package insert]. Atlanta, Georgia, USA; 22 July 2016. [Google Scholar](#)
- [17] CDC Influenza A/B Subtyping Kit [package insert]. Atlanta, Georgia, USA; 23 March 2016. [Google Scholar](#)
- [18] I. Foppa, M. Haber, J. Ferdinands, *et al.* **The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine**
Vaccine, 31 (June) (2013), pp. 3104-3109
[Article](#)
[Download PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [19] M. Jackson, J. Nelson **The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness**
Vaccine, 31 (April) (2013), pp. 2165-2168
[Article](#)
[Download PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [20] I. Foppa, J. Ferdinands, S. Chaves, *et al.* **The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine in inpatient settings**
Int J Epidemiol, 6 (2016), p. 2052
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [21] S. Sullivan, E. Tchetgen Tchetgen, B. Cowling **Theoretical basis of the test-negative study design for assessment of influenza vaccine effectiveness**
Am J Epidemiol, 5 (2016), p. 345
[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [22] R. Coleman, A. Eick-Cost, A.W. Hawksworth, *et al.* **Department of defense end-of-season influenza vaccine effectiveness estimates for the 2017–2018 season**
MSMR, 25 (10) (2018), p. 16
[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [23] Cooper M. DoD Influenza Surveillance and Vaccine Effectiveness. In: Oral presentation at: The Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Meeting; February 28, 2014; Silver Spring, MD. [Google Scholar](#)