

Veel aan te merken op artikel in het Geneesmiddelenbulletin

GeBu te kort door de bocht over griepprik

André Knottnerus,
hoogleraar huisartsgeneeskunde aan de Universiteit Maastricht, oud-voorzitter van de Gezondheidsraad (2001-2010) en sinds 2010 voorzitter van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR)

Phile Govaert,
oud-huisarts

Geert-Jan Dinant,
hoogleraar huisartsgeneeskunde aan de Universiteit Maastricht

Carel Thijs,
arts-epidemioloog aan de Universiteit Maastricht

Correspondentieadres:
andre.knottnerus@maastrichtuniversity.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

De auteurs voerden een studie uit die in het besproken artikel van het Geneesmiddelenbulletin wordt aangehaald.

Tegelijk met de uitnodiging voor de jaarlijkse griepprik kwam de inmiddels eveneens jaarlijkse vaccinatie-discussie op de doelgroepen af. Deze keer was de aanleiding een artikel in het Geneesmiddelenbulletin. Bij die publicatie zijn echter veel kanttekeningen te maken.

Begin jaren negentig betwijfelden wij of de jaarlijkse vaccinatiecampagne tegen griep bij ouderen wel zin had. Omdat de bestaande kennis tekortschoot besloten we onderzoek te doen met de hoogste graad van bewijskracht: een *randomised controlled trial* (RCT).¹ Van een grote groep 60-plussers kreeg de ene helft het vaccin en de andere helft een placeboprik. Omdat we niet afhankelijk wilden zijn van de industrie, waren we blij dat het toenmalige Preventiefonds onze studie betaalde. De griepprik bleek, hoewel niet perfect, een stuk effectiever dan we hadden verwacht: de helft van de serologisch bevestigde influenzagevallen werd voorkomen.

Foutieve informatie

Ons onderzoek bij ouderen is nog steeds uniek in zijn soort, en komt vaak terug in de jaarlijkse internationale discussie over influenzavaccinatie.² Ook het Geneesmiddelenbulletin (GeBu) wijdde er enkele zinnen aan in zijn recente publicatie over de griepvaccinatie, maar daarbij ging nogal wat mis.³ Zo zou onze studie 1348 deelnemers tellen, terwijl onze onderzoekspublicatie uit 1994 een veel groter aantal (1838) vermeldt. Op het eerste gezicht lijkt dit een verschrijving, maar precies dat getal 1348 wordt genoemd in een door het GeBu aangehaalde systematische review van de Cochrane Collaboration.⁴

De vraag is dan gerechtvaardigd of de GeBu-auteur onze originele publicatie wel zelf bestudeerd heeft of dat hij de foutieve informatie uit de systematische review heeft overgenomen. Het GeBu meldt ook dat onze studie zou gaan over het verminderen van symptomen van influenza, terwijl het ging om het verminderen van het optreden van influenza. Er zou voorts geen significant effect zijn ten aanzien van influenza-achtige ziekte, terwijl dat voor twee van de drie daarvoor gehanteerde definities wel het geval was, en zelfs voor alledrie de definities als gekeken werd naar de epidemische periode.

Onevenwichtig

Het GeBu schrijft verder 'er was geen effect op complicaties en overlijden', terwijl ons onderzoek daarover niet ging en dus ook geen uitspraken deed. Bovendien is het onevenwichtig dat het GeBu wel meldt dat hoogrisicogroepen waren uitgesloten maar niet dat 27 procent van de deelnemers potentiële risicoaandoeningen had die volgens hun huisarts niet van dien aard waren dat vaccinatie was aangewezen (en daarom inclusie niet in de weg stonden). Ook in deze groep werd een significante vermindering van serologisch bevestigde influenza gezien, en dat is belangrijke informatie. Deze observaties passen in het algehele beeld dat bij ons opdoemde bij het lezen van het GeBu-artikel: in de ijver van de auteur om de beperkingen in de bewijsvoering rond vaccinatie in kaart te brengen komen de positieve bevindingen en soms zelfs de feiten er bekaaid af.

Soms komen de feiten er bekaaid van af



We moeten uitgaan van wat we nu weten en dan is vaccinatie van ouderen een verstandige optie.

beeld: Jaca Klamer, HH

Deze waarnemingen roepen algemene vragen op. Heeft de GeBu-auteur de door hem besproken originele publicaties zelf bestudeerd? En omdat het hier niet gaat om een redactioneel maar een substantieel reviewartikel: is het proces van beoordeling (peer review) – bedoeld om de correctheid van een wetenschappelijk artikel te controleren – geleid door anderen dan de als auteur optredende hoofdredacteur en de voor de tekst medeverantwoordelijke redactiecommissie? Die vraag behoeft temeer een helder antwoord omdat in het artikel her en der vragen worden geroepen over de onafhankelijkheid van anderen.

Ernstige complicaties

Een veelgehoord commentaar, ook in het GeBu, is dat het effect van vaccinatie bij ouderen op ernstige complicaties zoals longontsteking en

overlijden niet rechtstreeks via een RCT is onderzocht. Zo'n onderzoek is tot nu toe nergens haalbaar gebleken omdat deze complicaties een stuk zeldzamer zijn dan de griep zelf, en er voor onderzoek daarnaar enorme aantallen nodig zijn. Het is op ethische gronden ook niet waarschijnlijk dat zo'n placebogecontroleerd experiment nog plaatsvindt, omdat al is aangetoond dat vaccinatie veel influenzagevallen kan voorkomen, en je dan de helft van de onderzoeksgroep niet zomaar vaccinatie kunt onthouden. De Cochrane Collaboration, waarop het GeBu zich in belangrijke mate baseert, vindt een placebogecontroleerde trial gewenst, maar ziet tegelijkertijd als probleem dat placebogecontroleerde studies 'are no longer considered possible on ethical grounds' vanwege de wereldwijd bestaande vaccinatieaanbevelingen.⁴

SAMENVATTING

- Op het artikel in het Geneesmiddelenbulletin over influenzavaccinatie is veel aan te merken.
- Ons placebogecontroleerde onderzoek onder ouderen wordt niet correct weergegeven.
- De peerreviewprocedure van het GeBu heeft toelichting.
- Er wordt voorbijgegaan aan de cruciale vraag of een nieuwe placebo-gecontroleerde trial ethisch verantwoord is.
- Zonder onderbouwing wordt twijfel gezaaid over de onafhankelijke advisering door de Gezondheidsraad.

Hoe dan ook, in de huidige situatie moeten we varen op indirecte bewijsvoering: als vaccinatie veel influenza bij ouderen voorkomt is het aannemelijk dat ook complicaties van influenza worden voorkomen. Zulk gebruik van 'intermediaire eindpunten' (in dit geval influenza) komt overigens vaak voor en is zelfs onvermijdelijk als directe bepaling van het effect op uiteindelijke eindpunten (in dit geval ernstige complicaties of sterfte) niet of niet ethisch verantwoord mogelijk is. We willen allemaal zoveel mogelijk definitief bewijs, maar als dat niet verkrijgbaar is moet beleid worden gemaakt op basis van intermediaire uitkomsten, eventueel aangevuld door goed uitgevoerd niet-experimenteel onderzoek.

Het GeBu gaat aan deze problemen en overwegingen voorbij. Wie echt meent dat een nieuwe placebogecontroleerde trial bij ouderen mogelijk en verantwoord is, heeft de vrijheid en wellicht zelfs de verantwoordelijkheid daartoe een onderzoeksvoorstel te ontwikkelen en voor ethische toetsing voor te dragen. Maar zolang zo'n studie uitblijft moeten we uitgaan van wat we nu weten en dan is vaccinatie van ouderen een verstandige optie.

Nieuwe vaccins


De constatering dat een zeer omvangrijke placebo-gecontroleerde griepvaccinatietrial onder

gecontroleerd onderzoek, omdat de bestaande vaccinatie al effect op influenza heeft en het aantonen van een meerwaarde dan statistisch waarschijnlijk moeilijker zal zijn. Zulke omvangrijke studies zijn alleen uitvoerbaar met vereende krachten en – hoe belangrijk publieke betrokkenheid ook blijft – met financiële steun van fabrikanten. Aan zulke trials zullen vaak zelfs diverse fabrikanten moeten meewerken om een optimale vergelijking van vaccins mogelijk te maken. In dit verband zou je, met een variant op 'comparative effectiveness', kunnen spreken van 'competitive effectiveness'.⁵ Dat stelt ook extra eisen aan belangenprocedures.

Belangenverstrengeling?

Het GeBu merkt nog kortweg op dat er in de Gezondheidsraad sprake was van belangenverstrengeling met de farmaceutische industrie, zonder dit te documenteren. De Gezondheidsraad hanteert transparante belangenprocedures die ook als voorbeeld dienen voor diverse andere gremia. Deze bieden houvast om, juist ook in een context waarin veel onderzoek gefinancierd wordt door het bedrijfsleven en waarin de overheid aandringt op kennisvalorisatie, zowel onafhankelijk als deskundig te kunnen adviseren.

De Wetenschappelijke Adviesraad van het Geneesmiddelenbulletin telt diverse leden die zelf of via hun instituten onderzoeksmiddelen hebben ontvangen van de industrie. Maar om dan te suggereren dat zij en met hen het Geneesmiddelenbulletin niet onafhankelijk zouden zijn, zou niet terecht zijn. Veel belangrijk onderzoek is immers alleen uitvoerbaar met private middelen en het is dan juist goed dat dit gedaan wordt door onafhankelijke onderzoekers die niet bij het bedrijfsleven in dienst zijn. Zulke onderzoekers zijn vaak ook onmisbaar voor deskundig advies, en daarvoor bestaan goede procedures. Het gaat dan ook niet aan dat het GeBu zo maar twijfel zaait aan de onafhankelijke advisering door andere deskundigen die in een vergelijkbare positie verkeren.

Juist in de vaccinatieperiode, op het moment dat mensen weloverwogen keuzes moeten maken, luistert het nauw welke informatie wordt verstrekt. Kritische analyses en meer voorlichting zijn prima, daar is altijd het nodige aan te doen. Maar dat moet dan wel correct en evenwichtig gebeuren. 



*Juist in de vaccinatieperiode
luistert het nauw welke
informatie wordt verstrekt*

ouderen bij de huidige stand van kennis ethisch op zijn minst twijfelachtig is, neemt overigens niet weg dat experimentele vergelijkingen verantwoord en zelfs wenselijk zijn zodra er nieuwe, mogelijk betere vaccintypes beschikbaar komen. Nieuwe en oude vaccintypes kunnen dan namelijk rechtstreeks vergeleken worden, zonder placebogroep. Als men daarbij de directe bewijsvoering wil richten op de preventie van niet alleen influenza maar ook van ernstige complicaties en sterfte, zullen vermoedelijk nog grotere studies nodig zijn dan bij placebo-



De voetnoten en eerdere MC-berichten naar aanleiding van het artikel in het GeBu en een verwijzing naar het Dossier Griep vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

Voetnoten

1. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 1661–65.
2. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2011, doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X.
3. Bijl D, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie. Werkzaamheid en effectiviteit van influenzavaccinatie. *Geneesmiddelenbulletin* 2011;45: 109-117.
4. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, doi: 10.1002/14651858.CD004876.pub3.
5. Sox HC, Greenfield S. Comparative effectiveness research: a report from the Institute of Medicine. *Ann Intern Med* 2009;151(3): 203-5.