

Vaccinatie van ouderen tegen influenza

In het redactioneel over griep in het oktobernummer van H&W wordt opgemerkt dat twijfel aan het nut van vaccinaties desastreuze gevolgen kan hebben voor de acceptatie, en dat de gevolgen daarvan ernstig kunnen zijn.¹ Even later wordt gezegd dat het nut van vaccinaties tegen griep twijfelachtig is. Genoemd wordt een Cochrane-review die slechts één (placebogecontroleerde) RCT bij ouderen vond. Er is inderdaad een RCT bij 60-plussers,² in Nederland uitgevoerd en onafhankelijk gefinancierd door het toenmalige Preventiefonds. Deze toont substantiële effectiviteit van vaccinatie aan wat betreft het voorkomen van influenza bij ouderen. Het zou – zeker in de vaccinatieperiode – passend en informatief zijn geweest als dit erbij was gezegd.

Een bekend punt van commentaar is dat de effectiviteit van vaccinatie ten aanzien van ernstige klinische complicaties en sterfte niet rechtstreeks via een RCT is onderzocht. Zo'n gerandomiseerd onderzoek is tot nu toe nergens haalbaar gebleken gezien de daarvoor benodigde zeer grote aantallen, complexe logistiek en hoge kosten. Het is inmiddels ook op ethische gronden onwaarschijnlijk dat zo'n placebogecontroleerd experiment ooit gaat gebeuren, nu al is bewezen dat vaccinatie van ouderen een belangrijk deel van de influenzagevallen voorkomt. We zullen het wat betreft deze tweede schakel in de keten vermoedelijk moeten blijven doen met indirecte bewijsvoering: vaccinatie voorkomt veel influenza bij ouderen, dus het is aannemelijk dat zij ook de klinische complicaties van influenza voorkomt. Een dergelijk gebruik van 'intermediaire' eindpunten is niet ongebruikelijk in preventief onderzoek als de stap naar de uiteindelijke eindpunten niet of niet gemakkelijk in één keer is te zetten.

Het is wel verantwoord om gerandomiseerde *head-to-head comparisons* tussen nieuwe versus bestaande vormen van vaccinatie uit te voeren. Dat is zelfs aangewezen zodra men nieuwe, mogelijk betere vaccins heeft ontwikkeld die

voor toepassing in aanmerking kunnen komen.³ Men bedenke daarbij dat, wanneer men zich in de bewijsvoering richt op de preventie van zowel influenza als van ernstige complicaties daarvan, nóg grotere onderzoeken nodig zijn omdat de controle-interventie (de reeds bestaande vaccinatie) al een bewezen effect op influenza heeft. Beide typen eindpunten zouden tegelijk, in hetzelfde seizoen, moeten worden bestudeerd want een tweede onderzoeksrunde in een volgend jaar gericht op preventie van complicaties zou ethisch discutabel zijn als een meerwaarde wat betreft het voorkomen van influenza al aangetoond zou zijn; en ook als die niet aangetoond zou zijn zou er weinig steun zijn voor zo'n tweede ronde. Dergelijk omvangrijk en complex onderzoek is alleen met vereende krachten mogelijk. Het zou goed zijn als ook wetenschappers die veel energie steken in steeds weer nieuwe of geactualiseerde systematische reviews zonder dat er nieuwe relevante RCT's zijn verschenen, hun expertise, tijd en geld (veel publiek geld voor dit soort onderzoek is er immers niet) zouden inzetten voor het realiseren daarvan.

In hetzelfde nummer nemen Bueving en Van der Wouden⁴ – in een bespreking van een Cochrane-review van griepvaccinatie bij gezonde volwassenen – in korte bewoordingen het advies van de Gezondheidsraad van 2007 op de korrel, waarin is geadviseerd de leeftijdsindicatie voor griepvaccinatie te verlagen van 65 naar 60 jaar. Zij spreken daarbij zonder nadere toelichting over 'door de Raad zelf geïnitieerd Nederlands onderzoek van matige kwaliteit'. De Raad heeft zich niet op één onderzoek gebaseerd, maar op een uitvoerige beoordeling van de *body of evidence*.³ Ten behoeve van de door de minister gevraagde herbeoordeling van de categorie 50-65-jarigen is een aanvullende analyse gedaan door het UMC Utrecht. Daarbij is een – mede gezien het bovenstaande – observationele methode gebruikt die is gepubliceerd in peer reviewed tijdschriften en onderdeel was van een promotieonderzoek.⁵ Voor een beschrijving van dit onderzoek met

methodologische beschouwing, en voor de algehele motivering inzake het specifieke plaatje voor de 60-65-jarigen, zij verwezen naar het advies. De al genoemde 'Govaert trial' bij 60-plussers is uiteraard ook in dit verband relevant.² Het advies schetst ook een grotendeels nog actuele researchagenda ten aanzien van nog ontbrekende of te actualiseren kennis, met een pleidooi voor onderzoek ter verbetering van de effectiviteit van griepvaccins. Ten onrechte stellen Bueving en Van der Wouden voorts: 'Tevens overweegt de Raad een verdere verlaging van de leeftijd naar 50 jaar. Op basis van het huidige bewijs is dat standpunt niet te handhaven.' In het advies staat dat geen aanbeveling voor griepvaccinatie wordt gedaan voor personen van 50 tot en met 59 jaar. Er wordt niet gezegd dat de Raad verdere verlaging naar 50 jaar overweegt, laat staan dat er sprake is van een standpunt in dezen.

Als auteurs zowel kort en kordaat als veelomvattend willen zijn is een risico dat de nuance ontbreekt en er gemakkelijk verkeerde beelden worden gecreëerd, soms te veel om in een – noodzakelijkerwijs ook weer kort – ingezonden op in te gaan. Maar nog wel een voorbeeld. In het voorbijgaan stellen Bueving en Van der Wouden dat het Amerikaanse Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de 'USA pendant van de Gezondheidsraad' is. Een blik op de ACIP site had echter duidelijk kunnen maken dat er op vele punten – onder andere qua relatie tot de overheid, wijze van benoeming en samenstelling – essentiële verschillen zijn.

Zij maken ook opmerkingen over mogelijke belangenconflicten. Ik wijs er op dat de Gezondheidsraad – juist gezien het belang van dat punt – een (op de site van de Raad aangegeven en toegelichte) extern getoetste procedure hanteert, waaraan diverse andere wetenschappelijke en professionele gremia inmiddels een voorbeeld nemen.

André Knottnerus

1 Redactioneel. Huisarts Wet 2010;53:519.

2 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;272:1661-5. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/272/21/1661>.

- 3 Gezondheidsraad. *Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling.* Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/09. <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/griepvaccinatie-herziening-van-de-indicatiestelling>.
- 4 Bueving H, Van der Wouden JC. *Griepvaccinatie bij gezonde volwassenen beperkt symptomen en werkverzuim maar niet de complicaties.* Huisarts Wet 2010;53:575.
- 5 Jansen AGSC. *Extending recommendations for respiratory vaccines. Experimental and non-experimental studies [Proefschrift].* Utrecht: Universiteit Utrecht, 2007.

Antwoord

We waarderen de uitleg van de toenmalige voorzitter van de Gezondheidsraad. We zijn van mening dat hij de inspanningen van de auteurs van de Cochrane-review tekort doet. Sinds het verschijnen van het advies van de Gezondheidsraad in 2007 is de *body of evidence* in de recent herziene Cochrane-review uitgebreid met maar liefst 25 RCT's.¹

De genoemde aanvullende analyse van de Gezondheidsraad is gebaseerd op observationeel onderzoek. De tekortkomingen van een dergelijk design zijn bekend. De mening dat bij gezonde (oudere) volwassenen tussen 50 en 65 jaar een placebocontroleerd onderzoek ethisch niet meer verantwoord zou zijn vanwege voldoende bewijskracht van observationeel onderzoek op het gebied van het voorkomen van complicaties delen wij niet. Ook de aangehaalde trial van Govaert, hoe baanbrekend deze ook was, schiep

hierin geen duidelijkheid: het daarin beschreven effect van griepvaccinatie is afhankelijk van de gehanteerde definitie (serologie en symptomen kwamen slecht overeen) en complicaties werden niet beschreven.

We willen geenszins in een semantische discussie vervallen, maar constateren dat de Raad wel degelijk heeft nagedacht over het vaccineren van 50-59-jarigen. Zij acht op basis van de body of evidence – bestaande uit observationeel onderzoek – een overmaat aan complicaties waarschijnlijk, maar een kosteneffectiviteitsanalyse gebaseerd op het Utrechtse onderzoek geeft hier de doorslag naar het negatieve advies (pagina 39-41). Impliciet bekent de Raad kleur, terwijl daar onzes inziens geen ethische bezwaren tegen zijn, door in de genoemde actuele researchagenda geen enkele aandacht te wijden aan de wenselijkheid van nieuw onderzoek bij gezonde volwassenen (pagina 68).

Wij waarderen het wetenschappelijk debat en hopen dat de body of evidence bij een volgend advies uit nog meer placebogecontroleerde RCT's zal bestaan.

Herman Bueving, Hans van der Wouden

1 Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults.* Cochrane Database Syst Rev 2010; Issue 7. Art. No.: CD001269.

Antwoord

Prof.dr. Knottnerus, toenmalig voorzitter van de Gezondheidsraad, neemt in zijn reactie op genuanceerde wijze afstand van de wijdverbreide kritiek op de vacci-

natie tegen griep, en in het bijzonder bij de groep gezonde 60-plussers. Hij doet dat met de constatering dat de enige RCT bij deze groep wel effectiviteit aantoonde in het voorkomen van griep en dat we dus ook maar moeten geloven dat diezelfde vaccinatie ook de complicaties kan voorkomen. Nog afgezien van het feit dat geloof niet zo'n sterke basis is voor een miljarden kostende campagne ben ik het evenals Bueving en Van der Wouden niet eens met de constatering dat een gerandomiseerd experiment op ethische gronden niet meer mogelijk zou zijn. We weten immers niet of een dergelijke interventie complicaties voorkomt. Daarnaast gaat hij – jammer genoeg – niet in op de andere argumenten, waarbij vooral belangenconflicten van en kokerzien door deskundigen een grote rol spelen. Kern van het betoog was nu juist dat twijfel bij het publiek aan het nut van de griepvaccinatie (gevoed door de aanwezigheid van belangenconflicten en een achteraf ongelukkige voorspelling ten aanzien van de potentiële gevolgen van de Mexicaanse griep) een prima voedingsbodem is voor allerlei minder gefundeerde twijfel aan andere vaccinaties. Twijfel aan de griepvaccinatie is wel degelijk wijdverbreid en in Engeland is het niveau van vaccinatie tegen BMR tien jaar na de achteraf volkomen onterecht vastgestelde bijwerking (autisme) nog steeds niet op het oude niveau. En dat is gevaarlijker dan het oplopen van de griep. De deskundigen laden daarmee een zware last op hun schouders en echt bewijs voor de werkzaamheid is dus gewenst.

Henk van Weert