

Grippeimpfung: Politik kontra Evidenz

Influenza vaccination: policy versus evidence

Tom Jefferson

Cochrane Vaccines Field

Anguillara Sabazia, Roma, Italia

British Medical Journal

BMJ 2006;333:912-915 doi:10.1136/bmj.38995.531701.80

<http://bmj.com/cgi/content/full/333/7574/912>

[Anmerkung des Übersetzers: Es folgen ins Deutsche übersetzte Auszüge aus dem englischen Originalartikel. Dessen Autor T. Jefferson prangert darin die Tatsache an, dass die Impfwirkung wissenschaftlich ungenügend belegt ist. – Aus der Sicht einer grundsätzlichen Hinterfragung des Nutzens von Grippeimpfungen ist der Artikel besonders aufschlussreich. Es stellt sich die Frage, ob die von T. Jefferson geforderte bessere Untersuchung des Impfnutzens – wenn sie unvoreingenommen und korrekt durchgeführt würde – wirklich die von der Industrie erhofften Ergebnisse bringen würde.]

Jedes Jahr wird ein enormer Aufwand in die Produktion von Grippe-Impfstoffen für dieses spezifische Jahr und in deren Lieferung an entsprechende Bevölkerungsteile gesteckt. Ist dieser Aufwand gerechtfertigt?

Zusammenfassende Punkte

- Die offizielle Politik empfiehlt weltweit die Verwendung von inaktivierten Grippe-Impfstoffen, um saisonalen Grippeausbrüchen vorzubeugen.
- Da die Ausbreitung der Viren und die Übereinstimmung von Antigenen und Grippeviren jedes Jahr ändern und weil nicht-randomisierte Studien vorherrschen, bieten systematische Übersichtsstudien mit grossen Datensets aus mehreren Jahrzehnten die beste Information über die Wirkung der Vakzine.
- Die Hinweise aus systematischen Übersichtsstudien zeigen, dass inaktivierte Impfstoffe in Bezug auf die betrachteten Effekte wenig oder keine Wirkung haben.
- Die meisten Studien sind von mangelhafter methodologischer Qualität, und der Einfluss von Störgrössen ist hoch.
- Es gibt wenig vergleichendes Beweismaterial zur Sicherheit dieser Impfstoffe.
- Die Gründe für die gegenwärtige Kluft zwischen Politik und Evidenz sind nicht klar, aber angesichts der riesigen in Frage stehenden Mittel sollte eine Neuauswertung dringend unternommen werden.

Politik

(...) Auf der Basis von **Einzelstudien** schätzt die Weltgesundheitsorganisation (WHO), dass „eine Impfung bei älteren Personen das Risiko ernster Komplikationen oder eines Todesfalls um 70-85% reduziert“[5]. Angesichts des Anspruchs auf Allgemeingültigkeit dieser Empfehlungen stellt sich die Frage: Welche Art von Beweismaterial müsste man zu deren Stützung erwarten dürfen, und was sagt uns das tatsächlich vorhandene Beweismaterial?

Welches Beweismaterial?

Auf der Suche nach dem bestmöglichen Beweismaterial im Zusammenhang mit Impfungen müssen wir den besonderen epidemiologischen Merkmalen der Grippevirustypen und dem Vorgang der Immunisierung Rechnung tragen. Vorkommen und Ausbreitung der saisonalen Grippe und anderer virusbedingter Erkrankungen der Atemwege schwanken jedes Jahr, jede Saison und sogar in jedem Milieu sehr stark. Eine systematische Übersicht der Grippe-Inzidenz bei Personen unter 19 Jahren ergab eine saisonale Schwankung von 0-46%; während einer Fünfjahresperiode betrug die mittlere Inzidenz 4.6%. Während einer 25-jährigen Periode lag die Inzidenz für Kinder unter 5 Jahren bei 9.5% [6]. Infolge dieser Schwankungen sowie wegen des bloss eine Saison dauernden Impfschutzes [7], vor allem wenn sich die Antigen-Konfiguration

des Virus verändert, sind aufgrund von Daten aus einer oder zwei Saisons erstellte **Einzelstudien** schwer zu interpretieren. Einzelstudien sind auch keine verlässlichen Quellen für Verallgemeinerung und Vorhersage der Wirkung von Impfstoffen, vor allem nicht bei kleinen Teilnehmerzahlen. Zusätzlich werden die Vorhersagemöglichkeiten eingeschränkt durch unseren (unsachgemässen) Gebrauch von Studien, die den Erfolg von Grippeimpfstoffen abschätzen. Obwohl der zu beurteilende Effekt von den Zielen einer bestimmten Impfkampagne abhängt, konzentriert man sich meist nur auf die schweren Grippefolgen (z.B. Lungenentzündung oder Tod) und die unmittelbare Ansteckung von Person zu Person. Und **Feldstudien** über die Impfwirksamkeit sind nur bei starker Viruszirkulation relevant; niemand kann jedoch die Auswirkungen auf die Grippe vom nächsten Jahr genau voraussagen. (...)

Im allgemeinen sind die aussagekräftigsten und verlässlichsten Studien diejenigen, welche über einige Jahre das Mittel bilden und Subanalysen bezüglich Milieu, Population, Viruszirkulation und Übereinstimmung von Impfstoff und Antigen enthalten – alles Variable, die die Interpretation der Wirkung eines Impfstoffes beeinflussen. Systematische Übersichtsstudien sind der beste Weg zur Durchführung solcher Analysen. Sie liefern aussagekräftiges Beweismaterial, das mit der methodologischen Qualität der beigezogenen Studien gewichtet ist. Grosse Datensets aus jahrzehntelangen Beobachtungen helfen uns, die Wirkung der Impfstoffe genauer zu beurteilen.

Die Beweislage

Beim Aktualisieren und Erweitern des Kapitels über Grippe der *BMJ Clinical Evidence* (siehe bmj.com) suchte ich nach relevanten systematischen Übersichtsstudien – es gab davon massenhaft. (...) Wo immer möglich wählte ich Material, das (für inaktivierte Impfstoffe) unter optimalen Umständen gesammelt worden war – starke Viruszirkulation und gute Übereinstimmung zwischen Antigenen und Impfstoff.

Drei Probleme springen sogleich ins Auge: Das *erste* ist eine starke Abhängigkeit von nicht randomisierten [= nicht nach dem Zufallsprinzip ausgewählte Teilnehmer aufweisende], vor allem mit älteren Menschen durchgeführten Studien

(hauptsächlich Kohortenstudien). Dadurch wird die Bewertung der methodologischen Qualität zu einem wichtigen Bestandteil der Dateninterpretation. (...[Schilderungen der schlechten Datenlage bei vielen Studien]...) Vorsicht bei der Interpretation der Daten sollte nicht die Ausnahme, sondern die Regel sein. (...) Der einzige Weg, um all die bekannten und unbekanntes Störgrößen unter Kontrolle zu halten, ist die Randomisierung [Einführung des Zufallsprinzips bei der Teilnehmerauswahl]. (...)

Das *zweite* Problem ist der Mangel entweder an Beweisen überhaupt oder an überzeugenden Beweisen bezüglich der meisten mit den Zielen der Impfkampagnen angestrebten Wirkungen. Bei Kindern unter 2 Jahren hatten inaktivierte Impfstoffe dieselbe Feld-Wirksamkeit wie Placebos [8]. Und bei gesunden Personen unter 65 hatte die Impfung keinen Einfluss auf Krankenhausaufnahmen, Arbeitsausfälle oder Sterberate infolge Grippe und deren Komplikationen [9]. (...) Alle Verfasser von Übersichtsstudien berichteten von kleinen Datensets, was das Fehlen einer vorzeigbaren Wirkung erklären kann.

Das *dritte* Problem ist die schwache und heterogene Datenlage bezüglich der Sicherheit inaktivierter Impfstoffe, was angesichts des seit langer Zeit üblichen und weit verbreiteten Einsatzes dieser Vakzine überraschend ist. Eine *Cochrane Database Systematic Review* fand bloss eine einzige alte Untersuchung mit Daten von 35 Teilnehmern im Alter von 12-28 Monaten [8]. Bei der Gesamtpopulation der älteren Menschen wurde über die Sicherheit – trotz eines Datensets mit mehreren Millionen Beobachtungen – nur in fünf randomisiert-kontrollierten Untersuchungen (insgesamt 2963 Beobachtungen) berichtet, wo lokale und systemische Nebenwirkungen der Impfung innerhalb einer Woche nach der parenteralen Impfung mit der inaktivierten Vakzine betrachtet wurden [11]. Obwohl es keinen Hinweis zu geben scheint, dass eine jährliche Neuimpfung schädlich ist, ist ein solcher Wissensmangel doch überraschend.

Kluft zwischen Politik und Evidenz

Die tiefe Kluft zwischen Politik und Evidenz sowie die Aussagen der vorhandenen Daten (wenn sie peinlich genau zusammengefügt und ausgewertet werden) sind überraschend. Die

Gründe für diese Situation sind unklar und können komplex sein. Das Problem beginnt mit der Gefahr der Verwechslung von Grippe und grippeähnlicher Krankheit, wo jede Krankheit, die einer Grippe gleicht, als wirkliche Grippe gesehen wird, vor allem auf der Kulmination der Aktivität. In manchen Erfassungssystemen werden Fälle von grippeähnlichen Krankheiten ohne weitere Erklärung unter „Grippe“ klassiert. Diese Verwechslung führt zu einer massiven Überschätzung der Wirkung einer Grippe, zu unrealistischen Erwartungen bezüglich Wirksamkeit von Impfstoffen und zu falscher Sicherheit in Bezug auf unsere Fähigkeit, Zirkulation und Wirkung der Viren vorauszusagen. Die Folgen davon sind untaugliche Empfehlungen öffentlicher Ämter bezüglich der Inzidenzschwellen für grippeähnliche Krankheiten, ab welchen grippe-spezifische Massnahmen (antivirale Medikamente) nötig seien [20]. (...)

Ein anderer Grund könnte der „Verfügbarkeitsdruck“ sein. In ihren Bemühungen, etwas zu tun oder öffentlich als aktiv wahrgenommen zu werden, treffen die Verantwortlichen am liebsten Massnahmen mit dem, was verfügbar ist – nämlich mit registrierten Grippevakzinen. Eine ähnliche Philosophie ist der Ansatz des „wir müssen jetzt entscheiden und können nicht auf vollständige Informationen warten“. Diese Haltung mag eine altruistische Basis haben, aber sie hat zwei wichtige Konsequenzen. Erstens verbraucht sie Mittel, die eingesetzt werden könnten für eine angemessene Evaluation von Grippeimpfstoffen oder für andere Aktionen zugunsten der Gesundheit, die sich schon als wirksam erwiesen haben. Zweitens scheint es, dass die Durchführung einer Impfkampagne die Bewertung eines Impfstoffes mittels Placebo-kontrollierten randomisierten Untersuchungen auf ethischer Grundlage ausschliesst. Aber solche Untersuchungen, die keinesfalls unethisch sind, werden dringendst benötigt, und wir sollten unverzüglich in sie investieren. Eine weitere Konsequenz ist diese, dass nach dem einmal erfolgten Beginn einer Impfkampagne nur noch nicht-randomisierte Studien möglich sind. Man kann darüber diskutieren, ob diese zu unserem Verständnis der Wirksamkeit von Impfungen etwas beitragen können. Aber letztlich können nicht-randomisierte Studien Fragen zur Wirkung von Grippeimpfstoffen nicht beantworten.

Der optimistische und selbstsichere Ton mancher Vorhersagen über die Viruszirkulation und die Wirkung inaktivierter Impfstoffe, die der tatsächlichen Beweislage nicht entsprechen, ist auffallend. Die Gründe dafür sind wahrscheinlich komplex; es gehört dazu „eine unsaubere Mischung aus Konflikten mit der Wahrheit und aus Interessenkonflikten, die eine Trennung von Diskussionen über Sachfragen und von solchen über Wertfragen schwierig macht“ [22], oder es gibt Anzeichen für optimistische Voreingenommenheit (unberechtigter Glaube an die Wirksamkeit von Massnahmen) [23]. (...)

Übersetzung durch Bürgerwelle Schweiz, November 2006. Zusätze in Klammern [] vom Übersetzer. Auslassungen mit (...) markiert.

Literaturhinweise im Text:

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbid Mortal Wkly Rep* 2006;55:1-41.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for influenza immunization of children. *Pediatrics* 2004;113:1441-7.
- Orr P. An advisory committee statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on influenza vaccination for the 2004-2005 season. *Can Commun Dis Rep* 2004;30:1-32.
- Van Essen GA, Palache AM, Forleo E, Fedson DS. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine* 2003;21:1780-5.
- World Health Organization. Influenza vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2002;77:230-40.
- Bueving HJ, van der Wouden JC, Berger MY, Thomas S. Incidence of influenza and associated illness in children aged 0-19 years: a systematic review. *Rev Med Virol* 2005;15:383-91.
- Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM, Westendorp RG, Osterhaus AD. Protection against influenza after annually repeated vaccination: a metaanalysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 1999;159:182-8.
- Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden AR, Jefferson T, Matheson NJ, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004879.
- Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001269.
- Thomas RE, Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005187.
- Rivetti D, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jefferson TO, Thomas R. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004876.

- 12 Cates CJ, Jefferson TO, Bara AL, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000364.
- 13 Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002733.
- 14 Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005;366:1165-74.
- 15 Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med* 2005;165:265-72.
- 16 Simonsen L, Viboud C, Taylor R. Influenza vaccination in elderly people. *Lancet* 2005;366:2086.
- 17 Hak E, Verheij TJ, Grobbee DE, Nichol KL, Hoes AW. Confounding by indication in non-experimental evaluation of vaccine effectiveness: the example of prevention of influenza complications. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:951-5.
- 18 Jordan R, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, Olowokure B, Hawker J, et al. Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine* 2006;24:1047-62.
- 19 Bhalla P, Tan A, Smyth R. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1):CD001753.
- 20 Harling R, Hayward A, Watson JM. Implications of the incidence of influenza-like illness in nursing homes for influenza chemoprophylaxis: descriptive study [see comments]. *BMJ* 2004;329:663-4.
- 21 Carman WF, Wallace LA, Walker J. Rapid virological surveillance of community influenza infection in general practice. *BMJ* 2000;321:736-7.
- 22 MacCoun RJ. Biases in the interpretation and use of research results. *Annu Rev Psychol* 1998;49:259-87.
- 23 Chalmers I, Matthews R. What are the implications of optimism bias in clinical research? *Lancet* 2006;367:449-50.