

De balans tussen kennis en privacybescherming

# Centrale dataregistratie essentieel voor evaluatie medisch handelen

**K. Oude Rengerink MSc** *epidemioloog*

**prof.dr. B.W. Mol** *gynaecoloog-perinatoloog*

**prof.dr. J.A. van der Post** *gynaecoloog-perinatoloog, hoofd Verloskunde en Gynaecologie*

**dr. W. Ganzevoort** *gynaecoloog-perinatoloog*

**Door technische vooruitgang ontstaan in toenevende mate mogelijkheden om databestanden met patiëntgebonden informatie aan elkaar te koppelen. Dit geeft vaak waardevolle informatie over de effectiviteit en veiligheid van medisch handelen. Tegelijkertijd bestaat er ook bezorgdheid over de privacy van patiënten die mogelijk in het geding komt. Er worden daarom maatregelen getroffen die de privacy van de patiënt beter beschermen. Maar... zijn die wel in het voordeel van de patiënt? Hieronder bespreken we deze afweging met vaccinatie voor (Mexicaanse) griep-pandemie als voorbeeld.**

## Wereldwijde ophef: vaccinatie influenza H1N1 onveilig?

Tijdens de griep-pandemie in 2009 was de vaccinatiegraad influenza H1N1 onder zwangere vrouwen relatief laag, ondanks het advies van de Gezondheidsraad en de WHO om zwangeren in het tweede en derde trimester te vaccineren.<sup>1,2</sup> Bezorgdheid over de veiligheid van het adjuvant, dat was toegevoegd aan het vaccin om een sterkere immunoreactie op te wekken, leek hiervoor één van de belangrijke oorzaken.<sup>2</sup> In Nederland werd het vaccin Focetria gebruikt met adjuvant MF59 (Novartis Vaccines and Diagnostics, Cambridge, MA). Deze bezorgdheid over de mogelijke onveiligheid van vaccinatie werd veroorzaakt door meldingen van foetale sterfte kort na vaccinatie. In Noorwegen werd door patiënten en gezondheidsmedewerkers dertig maal melding gemaakt van een miskraam of foetale sterfte kort na vaccinatie met Pandemrix.<sup>3</sup> Ook vanuit andere landen werden foetale sterfte en vroeggeboorten gemeld.<sup>4</sup> Wereldwijd ontstond veel ophef over de mogelijke onveiligheid van het influenzavaccin.<sup>5,6</sup>

Hoewel in Noorwegen het aantal van dertig meldingen niet hoger was dan het achtergrondrisico in deze grote groep vrouwen, en studies naar teratogeniteit geen signalen voor onveiligheid gaven, kon een associatie op dat moment niet worden uitgesloten.<sup>7</sup>

Veiligheidsrapporten lieten geen verhoogd risico van bijwerkingen zien, maar stelden vast dat grotere studies nodig waren om voldoende sterke conclusies te kunnen trekken. Zoals vaak bij evaluatie van veiligheid van vaccinatie tijdens de zwangerschap, kwam de meeste informatie van studies gebaseerd op passieve registratie en studies zonder controlegroep.

## De kracht van registratie: vaccinatie blijkt wél veilig

Koppeling van de Noorse nationale registraties aan data over medische consulten, maakte het mogelijk om over gegevens te beschikken van 117.347 zwangeren wat betreft influenza diagnose, vaccinatie status, geboorte uitkomst en demografische informatie vóór, tijdens en na de pandemie.<sup>8</sup> De resultaten hiervan verschenen januari dit jaar in the New England Journal of Medicine.<sup>8</sup> Er kwamen 492 foetale sterftes voor in de gehele groep. Bij zwangere vrouwen met een klinische diagnose van influenza bleek het risico op foetale sterfte verhoogd, gecorrigeerde Hazard Ratio (HR) 1,9, 95% BI 1,07-3,41. Vaccinatie tijdens de zwangerschap verlaagde de kans op een influenza diagnose substantieel (HR 0,30, 95% BI 0,25-0,34). De kans op foetale sterfte was lager na vaccinatie in de zwangerschap, maar niet statistisch significant: HR 0,88, 95% BI 0,66-1,17. Deze data laten zien dat vaccinatie geen nadelig effect lijkt te hebben, maar mogelijk juist beschermt tegen potentieel schadelijke gevolgen van influenza-infectie tijdens de zwangerschap.

## Alternatief voor centrale registratie: voor elke vraag een aparte studie

Kort daarna verscheen in het British Medical Journal een dwarsdoorsnede-onderzoek uit Argentinië. Dat laat onder gevaccineerde vrouwen een verlaagde kans zien op de primaire gecombineerde uitkomstmaat van laag geboortegewicht, vroeggeboorte en/of foetale of neonatale sterfte tot zeven dagen na de partus, gecorrigeerde OR 0,80; 95% BI 0,72-0,89.

Uitgesplitst naar de individuele uitkomstmaten was voor gevaccineerde vrouwen het percentage kinderen met een geboortegewicht <2500 gram lager (gecorrigeerde OR 0,74; 95% BI 0,65-0,83), waren er minder vroeggeboorten <37 weken (OR 0,79; 95% BI 0,69-0,90) en werd een niet-statistisch significant lagere perinatale sterfte gezien (0,68; 95% BI 0,42-1,1).<sup>9</sup> Hoewel van 73% van alle bevallingen data zijn verzameld (30.448 moeders en hun neonaten) kon een causale relatie echter niet worden aangetoond. Zoals de auteurs ook aangeven kan selectiebias een rol gespeeld hebben bij deze resultaten: vrouwen die deel hebben genomen in de studie hebben pas ná de bevalling een toestemmingsformulier getekend en hadden daarom een lagere kans op ernstige morbiditeit. Hoewel deze Argentijnse studie ook erg waardevol is, zijn de conclusies minder sterk, terwijl het geïnvesteerde studiebudget waarschijnlijk aanzienlijk hoger was dan bij de studie van de Noorse collega's.

#### **Wat is er in Nederland gedaan?**

Heikkinen et al. hebben, met financiële middelen van medicijnproducent Novartis, de veiligheid van vaccin Focetria bestudeerd bij een groep van 4508 zwangere vrouwen, van wie 95% afkomstig uit Nederland.<sup>10</sup> De grootte van de groep was voldoende om, als er een verdubbeling in het aantal aangeboren afwijkingen zou zijn, dit statistisch significant aan te tonen. Er werden 56 (2,4%) congenitale afwijkingen gezien bij de 2295 gevaccineerde vrouwen en 41 (1,9%) bij 2213 niet-gevaccineerde vrouwen (gecorrigeerde OR 1,33; 0,88-2,00). Er werden ook geen verschillen gezien in zwangerschapsdiabetes, pre-eclampsie, laag geboortegewicht en neonatale sterfte. De foetale sterfte is in aantal gelukkig nog zeldzamer dan de congenitale afwijkingen. Er waren drie (0,1%) doodgeborenen in de groep gevaccineerden en één (0,1%) in de groep niet-gevaccineerden (gecorrigeerde OR 1,4; 95% BI 0,23-8,9). Hoewel een verschil niet kan worden aangetoond, kan het op basis van deze cijfers ook niet worden uitgesloten, gezien het wijde betrouwbaarheidsinterval.

Hoewel veel werk is verzet voor het includeren, registreren en controleren van data van ruim 4.500 zwangeren, had deze studie met vergelijkbare inspanningen meer power gehad en een meer conclusieve uitspraak kunnen doen als gebruik had kunnen worden gemaakt van nationale registraties. Voorwaarde hiervoor is echter wel dat de kwaliteit van de registratie voldoende is en de benodigde gegevens in de registratie beschikbaar zijn.<sup>11</sup>

Daarnaast hebben Bogers et al. de obstetrische en maternale complicaties van deze pandemie bestudeerd in een cohort van 59 vrouwen opgenomen in het ziekenhuis. Behalve vroeggeboorte en neonatale intensive care unit opname, werden er geen ernstige



complicaties gezien. Dat is geruststellend. Maar, de kleine groep maakt het niet mogelijk definitieve conclusies te trekken.<sup>12</sup>

Vaccinatie van zwangeren wordt in Nederland niet landelijk geregistreerd, dus in dit geval was koppeling alleen niet voldoende geweest. Een gerandomiseerde studie werd destijds overwogen, maar in het landelijk overleg als onhaalbaar ingeschat. De vraag is inderdaad of de toegevoegde waarde van randomisatie in dit geval opweegt tegen de extra inspanningen en extra kosten die gepaard gaan met het counsellen, randomiseren en includeren van de vele vrouwen die nodig zijn om een conclusieve uitspraak te kunnen doen.

### De balans tussen privacy bescherming en een (te) strikt privacybeleid

Bovenstaand voorbeeld laat zien dat nationale registraties letterlijk van levensbelang zijn bij het vergaren van kennis over de effectiviteit van medische interventies. De privacy van de zwangere, of de patiënt, dient hierbij echter ook gewogen te worden.

In de nieuwsbrief van Perinatale Registratie Nederland (PRN), december 2012, werd aangekondigd dat in Nederland vanaf dat moment toestemming gevraagd moet worden aan elke patiënt voor gebruik van gegevens in de perinatale registratie. Als dat niet gebeurt, kunnen de gegevens vanwege de wet- en regelgeving rond de privacybescherming niet gebruikt worden. Elke patiënt moet bij het intakegesprek geïnformeerd worden over het doel van de registratie en toestemming moet worden vastgelegd in het dossier.<sup>13</sup> Natuurlijk is het van belang de privacy te waarborgen. Het doel van de registratie is echter de kwaliteit van de zorg te verbeteren, door bij de dataverzameling het gehele proces door de verschillende disciplines heen te volgen en hierover te publiceren. Zoals de PRN op haar website vermeldt: een kwalitatief hoogstaande, eenduidige en toegankelijke registratie is onmisbaar voor het directe zorgproces.<sup>14</sup> In een land waar de perinatale sterfte zo ter discussie staat, lijkt dat ook geen overbodige luxe. We vragen ons af of dit stringenter beleid uiteindelijk wel in het belang is van de Nederlandse zwangere: hoewel nog steeds erg waardevol, zou een selectie van patiënten in de PRN kunnen leiden tot minder generaliseerbare uitspraken. Als dit een selectie is van patiënten die juist en volledig geïnformeerd er bewust voor kiezen om niet in deze database te worden opgenomen is dit ethisch. Als deze selectie echter ontstaat doordat er door gebrek aan tijd voor voorlichting en registratie hiervan, onnodig informatie verloren gaat of niet beschikbaar komt, is dit jammer, en misschien wel onethisch.

In een Australisch onderzoek onder 1129 families van baby's geboren in 2009, geeft 94% van de ouders aan datakoppeling voor onderzoek naar de veiligheid van vaccins te steunen.<sup>17</sup> De meeste ouders wilden geen of een minimale directe betrokkenheid, 40%

verkoos *opt-out consent* (actief aangeven dat je niet mee wilt doen) en 30% verkoos *no consent* boven een *opt-in consent* (actief aangeven dat je wel mee wilt doen). Een kwart (24%) gaf aan dat een *opt-in consent* gewenst was. Van de ouders gaf 61% prioriteit aan snelle vaccinveiligheidsmonitoring boven het eerst vragen van toestemming aan de ouders. Terwijl 90% aangaf dat ze vaccins als veilig beschouwen, was 62% van de ouders erg of enigszins bezorgd over ernstige bijwerkingen. En hoewel het begrip van het doel van de studie beter was onder ouders die actief consent gaven (*opt-in*) vergeleken met ouders die passief toestemming gaven (*opt-out*), was deelname substantieel lager: 21% versus 96%.<sup>15</sup> Net als in de bovengenoemde studie uit Argentinië kan confounding dan vaak niet volledig worden uitgesloten. Een conclusieve uitspraak kan dan niet worden gedaan, wellicht vooral ook ten nadele van de meest kwetsbare groepen.

Strengere eisen rondom de opslag en het gebruik van de data zouden wellicht dit probleem deels kunnen ondervangen. Een medisch-ethische commissie, of zoals in Noorwegen een databeschermingsautoriteit, zou een uitspraak kunnen doen of het koppelen van databases voor een specifiek doel ethisch wordt gevonden.<sup>16</sup>

We hopen dat ook in de toekomst de Perinatale Registratie Nederland een toegankelijk informatiesysteem blijft, dat een blijvende waardevolle bijdrage levert aan de evaluatie van zorg voor de zwangere van nu en in de toekomst. Het geïntroduceerde *opt-in* systeem is hiervoor een bedreiging. Het uiteindelijke belang van iedere zwangere vrouw mag hierbij niet uit het oog te worden verloren. Belangrijke medische bevindingen die gedaan kunnen worden door het koppelen van deze databases komen beschikbaar en worden gebruikt voor iedereen. Is het bijdragen aan de mogelijkheid tot het beschikbaar komen van deze gegevens dan ook niet ieders verantwoordelijkheid? Ons inziens moet het aanpassen van de wettelijke kaders aan de eisen en mogelijkheden van het huidige informatietijdperk meer prioriteit krijgen, in plaats van oude (te restrictieve) inzichten van toepassing te blijven verklaren.

Samenvattend: de toenemende technische mogelijkheden om patiëntgebonden informatie aan elkaar te koppelen, leveren een belangrijke bijdrage aan de evaluatie van het medisch handelen. Tegelijkertijd bestaat er bezorgdheid over de mogelijke bedreiging van de privacy van individuele patiënten. Deze bezorgdheid is terecht, maar volgens ons dienen deze belangen steeds tegen elkaar afgewogen te worden afhankelijk van de vraagstelling en het algemene volksgezondheidsbelang. Ook dient, daar waar veiligheid in het geding is, dit aspect voorrang te hebben op (meestal) theoretische privacykwesties.

## Literatuur

1. Gezondheidsraad. Briefadvies vaccinatie tegen pandemische influenza. Website: <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/nieuws/briefadvies-vaccinatie-tegen-pandemische-influenza-ah1n1-2009-doelgroepen-en-prioritering-2>.
2. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Website: [www.rivm.nl/Bibliotheek/Algemeen\\_Actueel/Uitgaven/Infectieziekten\\_Bulletin/Jaargang\\_23\\_2012/Oktobre\\_2012/Inhoud\\_oktobre\\_2012/Acceptatie\\_van\\_vaccinatie\\_tijdens\\_de\\_zwangerschap](http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Algemeen_Actueel/Uitgaven/Infectieziekten_Bulletin/Jaargang_23_2012/Oktobre_2012/Inhoud_oktobre_2012/Acceptatie_van_vaccinatie_tijdens_de_zwangerschap)
3. Jaarverslag Bijwerkingen 2010. [www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/aarsrapport\\_bivirkninger/Documents/%C3%85rsrapport%20bivirkninger%202010.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/aarsrapport_bivirkninger/Documents/%C3%85rsrapport%20bivirkninger%202010.pdf) (Noors).
4. European Medicines Agency, Twenty-second pandemic pharmacovigilance update. August 19, 2010 (EMA/527985/2010). [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/08/WC500095870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/08/WC500095870.pdf)
5. Website: <http://vactruth.com/2012/11/23/flu-shot-spikes-fetal-death/>
6. Website: <http://orthomolecular.org/resources/omns/v08n10.shtml> Laatst bekeken: 27 februari 2013.
7. Schultze, V., D. D'Agosto, A. Wack et al. *Safety of MF59 adjuvants*. *Vaccine* 2008;26:3209-22.
8. Håberg, S.E., L. Trogstad, N. Gunnes et al. *Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination*. *New Engl J Med* 2013;368:333-40.
9. Rubinstein, F., P. Micone, A. Bonotti et al. *Influenza A/H1N1 MF59 adjuvanted vaccine in pregnant women and adverse perinatal outcomes: multicentre study*. *BMJ* 2013;346:f393.
10. Heikkinen, T., J. Young, E. van Beek et al. *Safety of MF59-adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine in pregnancy: a comparative cohort study*. *Am J Obstet Gynaecol.* 2012;207:177:e1-8.
11. Website: [www.perinatreg.nl/uploads/162/179/Nieuwsbrief\\_38\\_-\\_december\\_2012.pdf](http://www.perinatreg.nl/uploads/162/179/Nieuwsbrief_38_-_december_2012.pdf) Laatst bekeken 27 februari 2013.
12. Website: <http://medischcontact.artsennet.nl/nieuws-26/nieuwsbericht/112965/kwaliteit-perinatale-registratie-moet-beter.htm>
13. Bogers, H., K. Boer, J.J. Duvekot. *Complications of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in pregnant women in The Netherlands: a national cohort study*. *Influenza Other Respi Viruses* 2012;6:309-12.
14. Website: [www.perinatreg.nl/](http://www.perinatreg.nl/)
15. Berry, J.G., P. Ryan, K.M. Duszynski et al. *Parent perspectives on consent for the linkage of data to evaluate vaccine safety: a randomised trial of opt-in and opt-out consent*. *Clin Trials* 2013;10:483-494.
16. Website: [www.datatilsynet.no/English/](http://www.datatilsynet.no/English/)

### Samenvatting

Door technische vooruitgang ontstaan in toenemende mate mogelijkheden om databestanden met patiëntgebonden informatie aan elkaar te koppelen. Dit kan echter ook aanleiding geven tot bezorgdheid over de potentiële bedreiging van de privacy van individuele patiënten. Een 100% efficiënte evaluatie van medische zorg en 100% privacy van patiënten gaan niet volledig samen, daarom moeten deze interesses afgewogen worden voor elke individueel geval.

Als evaluatie van medische zorg kan leiden tot de kennis die nodig is voor de preventie van ernstige uitkomsten, zoals foetale en maternale mortaliteit, zou volgens ons het veiligheidsbelang moeten prevaleren over het privacy belang. Wij willen dit graag hieronder bediscussiëren, met vaccinatie van zwangeren vrouwen tijdens de H1N1-influenzapandemie als voorbeeld.

### Trefwoorden

registratie, privacy, databases, vaccinatie, influenza

### Summary

Increasing technical abilities to link databases with patient-related information create a strong means for evaluation of medical care. This may however also cause concerns about the potential threat to the

privacy of individual patients. A 100% efficient evaluation of medical care and 100% privacy of patients cannot fully coincide, therefore these interests need to be weighed for each individual case.

When evaluation of medical care can lead to the knowledge that is necessary for the prevention of severe outcomes, such as foetal and maternal mortality, should in our opinion the safety interests prevail over the privacy interests. We would like to discuss this by using vaccination of pregnant women during the H1N1 influenza pandemic as an illustration.

### Keywords

registratie, privacy, databases, vaccinatie, influenza

### Correspondentie

**Mw. K. Oude Rengerink, MSc.** epidemioloog  
Academisch Medisch Centrum  
Afdeling Verloskunde & Gynaecologie  
Meibergdreef 9  
1100 DD Amsterdam  
e [k.ouderengerink@amc.uva.nl](mailto:k.ouderengerink@amc.uva.nl)  
t 020 5666199

### Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.