

Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling 2021

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2021/39, Den Haag, 20 september 2021

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	4		
01 Inleiding	7		
1.1 Aanleiding	8		
1.2 Adviesvraag	8		
1.3 Werkwijze	8		
1.4 Leeswijzer en reikwijdte	9		
1.5 Invloed van COVID-19-pandemie	10		
02 Griep en griepvaccinatie	12		
2.1 Ziektelast	13		
2.2 Griepvaccins	16		
2.3 Timing van vaccinatie	17		
03 Aanpassingen huidige risicogroepen	19		
3.1 Inleiding	20		
3.2 Medische risicogroepen in het algemeen	20		
3.3 Longschade door COVID-19	22		
3.4 Astma	22		
3.5 Neurologische of neuromusculaire aandoeningen	24		
3.6 Chronische nierinsufficiëntie	25		
3.7 Verstandelijke beperking	26		
3.8 Gezinsleden van patiënten met een zeer hoog risico op ernstige ziekte en sterfte door griep	26		
3.9 Gezonde ouderen	27		
3.10 Conclusie	30		
04 Nieuwe risicogroepen met medische indicatie	32		
4.1 Inleiding	33		
4.2 Morbide obesitas	33		
4.3 Dementie	35		
4.4 Implanterbaar gehoorapparaten	35		
4.5 Conclusie	35		



05 Vaccinatie van gezonde kinderen 36

5.1	Inleiding	37
5.2	Ziektelast	37
5.3	Werkzaamheid en effectiviteit	38
5.4	Veiligheid	40
5.5	Aanvaardbaarheid	42
5.6	Doelmatigheid	43
5.7	Acceptatie	44
5.8	Conclusie	44

06 Vaccinatie van gezonde zwangere vrouwen 46

6.1	Inleiding	47
6.2	Ziektelast	48
6.3	Werkzaamheid en effectiviteit	50
6.4	Veiligheid	52
6.5	Aanvaardbaarheid	53
6.6	Doelmatigheid	54
6.7	Acceptatie van vaccinatie	55
6.8	Timing van de vaccinatie	55
6.9	Conclusie	55

07 Advies 57

7.1	Aanpassingen en aanvullingen risicogroepen	58
7.2	Aanbevelingen voor de uitvoering	60

Literatuur 62

samenvatting

Griep is een veelvoorkomende infectieziekte die wordt veroorzaakt door het influenzavirus. Voor de meeste mensen is griep niet ernstig, maar voor ouderen en mensen met bepaalde aandoeningen kan griep leiden tot ernstige complicaties of zelfs tot sterfte. Ieder jaar krijgen deze risicogroepen vaccinatie tegen griep aangeboden in het kader van het Nationaal Programma Grieppreventie (NPG). Op verzoek van de staatssecretaris van VWS heeft de Gezondheidsraad beoordeeld of de huidige stand van wetenschap aanleiding geeft de risicogroepen aan te passen en andere soorten vaccins in te zetten. Het advies is opgesteld door de vaste Commissie Vaccinaties.

Huidige vaccins blijven inzetten

Er zijn verschillende vaccins beschikbaar tegen griep. Het griepvaccin wordt zo'n half jaar voor het griepseizoen vastgesteld op basis van de dan rondwarende griepvirussen. Het ene jaar is

er een betere match tussen het vaccin en de griepvirussen die uiteindelijk circuleren tijdens het griepseizoen dan het andere jaar.

Er wordt op verschillende manieren getracht de effectiviteit van vaccins te verhogen. Zo vindt er onderzoek plaats naar vaccins waaraan een hulpstof (adjuvans) is toegevoegd die ervoor moet zorgen dat het vaccin een betere immuunrespons oproept. Ook wordt er onderzoek gedaan naar vaccins met een verhoogde dosis antigeen - de stof die het afweersysteem aanzet tot het maken van antistoffen. De commissie heeft de nieuwe vaccintypen beoordeeld, maar er zijn nog onvoldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar om een uitspraak te kunnen doen over de (meer)waarde van de nieuwe vaccins ten opzichte van vaccins die nu in gebruik zijn in Nederland.

Timing vaccinatie handhaven

Ook heeft de commissie gekeken naar de timing van vaccinatie. Een griep epidemie begint meestal in december of januari. Wanneer een epidemie precies begint en hoe lang hij duurt varieert. Vaccinatie eind oktober/begin november lijkt bescherming te bieden bij zowel een vroege als een late epidemie. Uit onderzoek naar griep epidemieën in de laatste decennia komen aanwijzingen dat de piek in het aantal besmettingen, die meestal rond februari ligt, mogelijk aan het verschuiven is naar later in het jaar. Maar volgens de commissie is er nog onvoldoende bewijs om vaccinatie naar achteren te verschuiven en daarmee te riskeren dat er onvoldoende bescherming is in geval van een vroege epidemie.



Huidige risicogroepen behouden met enkele aanpassingen

Er zijn in de wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen dat er in de huidige groepen die binnen het NPG voor vaccinatie in aanmerking komen ingrijpende aanpassingen nodig zijn. Wel kunnen bij enkele risicogroepen de doelgroepen specifieker worden gedefinieerd of worden uitgebreid. Zo adviseert de commissie om patiënten die ten gevolge van COVID-19 longschade hebben opgelopen ook op te nemen in de risicogroep ‘patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen’. In tabel 1 staat een overzicht van de geadviseerde aanpassingen.

Leeftijdsgrens behouden en geen bovengrens invoeren

De leeftijdsgrens voor het vaccineren van gezonde ouderen kan naar het oordeel van de commissie op 60 jaar blijven staan. Ook adviseert de commissie om geen maximale leeftijd in te voeren voor griepvaccinatie. Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat de effectiviteit

van griepvaccinatie afneemt bij mensen van 80 jaar en ouder, zoals dat wel het geval is bij vaccinatie tegen pneumokokken waar de Gezondheidsraad eerder over heeft geadviseerd.

Enkele medische risicogroepen toevoegen

De commissie adviseert om enkele medische risicogroepen toe te voegen aan het NPG omdat er in de wetenschappelijke literatuur aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico op aanzienlijke ziektelast door griep. Mensen met morbide obesitas (BMI van 40 of hoger) bijvoorbeeld lopen een verhoogd risico op ziekenhuisopname, opname op de intensive care (IC) of sterfte door griep.

Een andere aandoening die volgens de commissie toegevoegd moet worden als medisch risico is dementie. Dat blijkt namelijk een risicofactor te zijn voor overlijden aan griep en voor longontsteking.

Ook mensen met implanteerbare gehoorapparaten vormen een medische risicogroep volgens de commissie. Zij lopen namelijk het risico op hersenvliesontsteking bij griep, die dan vaak vooraf wordt gegaan door een acute middenoorontsteking.

Gezonde kinderen niet toevoegen aan NPG

De commissie ziet geen aanleiding om gezonde kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar toe te voegen aan het NPG omdat bij hen de ziektelast relatief laag is. Griep komt weliswaar vaak voor, maar ernstige complicaties treden zelden op. De nut-risicoverhouding van vaccinatie (de aanvaardbaarheid) pakt voor kinderen niet gunstig uit.

Zwangere vrouwen wel toevoegen aan NPG

Bij kinderen tussen 0 tot en met 6 maanden (zuigelingen) kan griep wel ernstig verlopen. Het kan leiden tot ademhalingsproblemen en soms zijn ziekenhuisopnames noodzakelijk. Zuigelingen kunnen niet zelf gevaccineerd worden tegen griep. Maar vaccinatie van de



moeder tijdens de zwangerschap biedt wel bescherming. Om die reden adviseert de commissie om gezonde zwangere vrouwen toe te voegen aan het NPG. Vaccinatie levert de zwangere vrouwen zelf ook voordeel op. In vergelijking met niet-zwangere vrouwen worden zij namelijk vaker in het ziekenhuis opgenomen als gevolg van griep. Vaccinatie kan dat helpen voorkomen. De griepvaccinatie kan aangeboden worden vanaf de 22e week van de zwangerschap gedurende de periode dat het vaccin jaarlijks beschikbaar is.

Alle aanpassingen en aanvullingen op een rij

In tabel 1 staat een overzicht van de bestaande risicogroepen voor jaarlijkse griepvaccinatie die, al dan niet met aanpassingen, gehandhaafd kunnen worden, en van de toe te voegen doelgroepen.

Tabel 1 Geadviseerde doelgroepen griepvaccinatie

Doelgroepen zonder aanpassing		
Patiënten met een chronische stoornis van de hartfunctie		
Patiënten met diabetes mellitus		
Patiënten die recent een beenmergtransplantatie hebben ondergaan		
Patiënten geïnfecteerd met hiv		
Kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken		
Mensen met verminderde weerstand tegen infecties		
Bewoners van verpleeghuizen		
Mensen van 60 jaar of ouder		
Doelgroepen met specificering of uitbreiding		
Patiënten met chronische nierinsufficiëntie		
Mensen met een verstandelijke beperking die verblijven in intramurale voorzieningen		
Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen		
Gezinsleden/huisgenoten van mensen met een zeer hoog risico op ernstige ziekte en sterfte door griep*		
Toe te voegen doelgroepen		
Mensen met morbide obesitas (BMI ≥40)		
Mensen met dementie (jonger dan 60)		
Mensen met cochleaire implantaten		
Zwangere vrouwen vanaf 22 weken zwangerschap		
Overwogen maar niet toegevoegde doelgroepen		
Kinderen		

* deze groep valt niet onder het Nationaal Programma Grieppreventie, maar werd wel aanbevolen door de Gezondheidsraad in 2007



01 inleiding



1.1 Aanleiding

Griep is een veelvoorkomende infectieziekte die wordt veroorzaakt door het influenzavirus. Voor de meeste mensen is griep niet ernstig, maar voor bepaalde medische risicogroepen en ouderen kan griep leiden tot ernstige complicaties of zelfs tot sterfte. Ieder jaar krijgen risicogroepen vaccinatie tegen griep aangeboden in het kader van het Nationaal Programma Grieppreventie (NPG). Het doel van het NPG is kwetsbare individuen te beschermen tegen de complicaties van griep. De daaruit volgende ambitie is een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad bij deze kwetsbare mensen.

Desondanks het NPG komt griep nog elk jaar voor. De duur van de zwaarte van de jaarlijkse griep epidemie varieert. De winter van 2017-2018 kenmerkte zich door een langdurige en zware griep epidemie, waarbij ongeveer 900.000 mensen griep kregen en naar schatting 9.500 meer mensen dan normaal zijn overleden.¹

1.2 Adviesvraag

In 2014 heeft de Gezondheidsraad voor het laatst advies uitgebracht over griepvaccinatie.² De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad gevraagd om de huidige risicogroepen voor de griepvaccinatie tegen het licht te houden, en daarbij in ieder geval aandacht te besteden aan de wenselijkheid om binnen de risicogroep ouderen de leeftijdsgrens van 60 jaar te blijven hanteren. Daarnaast vraagt hij of er op basis van de huidige stand van de wetenschap aanleiding is tot het programmatisch vaccineren van gezonde

kinderen en gezonde zwangere vrouwen. Ook verzoekt hij een oordeel uit te brengen over de inzet van verschillende soorten vaccins.

Dit advies is opgesteld door de vaste Commissie Vaccinaties en op 20 september 2021 door de voorzitter van de Gezondheidsraad aangeboden aan de staatssecretaris van VWS. De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies. De adviesaanvraag van de staatssecretaris staat op www.gezondheidsraad.nl.

1.3 Werkwijze

De commissie baseert zich in eerste instantie op peer-reviewed publicaties uit wetenschappelijke tijdschriften, waarbij zoveel mogelijk gebruikgemaakt wordt van systematische literatuurstudies (reviews) en meta-analyses. Daarnaast heeft zij de beschikking over een overzichtsrapport dat het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) voor de commissie heeft opgesteld en waarin de belangrijkste wetenschappelijke literatuur staat samengevat.³

Uitgangspunt bij het Nederlandse vaccinatiebeleid is dat chronisch zieken over het algemeen kwetsbaar zijn en daarom in het algemeen baat hebben bij vaccinaties waarvan de veiligheid voldoende is aangetoond en de effectiviteit aannemelijk is. Voor gezonde mensen daarentegen wordt vaccinatie pas overwogen indien zowel de veiligheid als de effectiviteit



voldoende is aangetoond, naast dat er sprake moet zijn van aanzienlijke ziektelast.

Voor de groepen die nu op basis van leeftijd of medische indicatie als risicogroep zijn opgenomen in het NPG is de commissie nagegaan of de stand van de wetenschap aanleiding geeft tot aanpassingen van de definitie. Ook is de commissie nagegaan of er meer aandoeningen zijn die een verhoogd risico geven op ernstige ziekte of sterfte door griep en daarom als medische indicatie voor programmatische griepvaccinatie in aanmerking komen. Naast nieuwe *medische* risicogroepen heeft de commissie zich de wenselijkheid van de twee potentiële nieuwe *gezonde* risicogroepen beoordeeld: kinderen en zwangere vrouwen.

Bij de beoordeling van de voor- en nadelen van vaccinatie van alle groepen heeft de commissie de beoordelingscriteria van de Gezondheidsraad gehanteerd (zie kader verderop en zie *Beoordelingskader voor vaccinaties* op www.gezondheidsraad.nl).

1.4 Leeswijzer en reikwijdte

In hoofdstuk 2 beschrijft de commissie meer in het algemeen griep, de vaccinatie daartegen, en de verschillende soorten vaccins. In hoofdstuk 3 gaat zij in op risicogroepen die reeds in aanmerking komen voor vaccinatie - op grond van leeftijd of op grond van medische indicatie - en eventuele aanpassingen in die groepen. In de daaropvolgende hoofdstukken bespreekt zij potentiële nieuwe risicogroepen, zoals gezonde zwangere vrouwen en gezonde kinderen. Tot slot wordt in hoofdstuk 7 een overzicht gegeven van alle aanbevelingen van de commissie over aanpassingen en aanvullingen van risicogroepen en voor de organisatie van griepvaccinatie.

Bij dit advies horen ook vier achtergronddocumenten met een beschrijving van de beoordeelde wetenschappelijke literatuur, te downloaden van www.gezondheidsraad.nl:

- Review griepvaccins
- Huidige en nieuwe risicogroepen
- Vaccinatie zwangere vrouwen
- Vaccinatie gezonde kinderen



Effectmaten en betrouwbaarheidsinterval

In de beschreven onderzoeken worden verschillende maten gebruikt waarmee het effect van de vaccinatie wordt geschat zoals de *risk ratio* (RR), *incidence rate ratio* (IRR), *odds ratio* (OR) of *hazard ratio* (HR). Deze geven de verhouding weer van de risico's of aantallen uitkomsten (bijvoorbeeld ziekenhuisopnames of infectiegevallen) tussen twee groepen. Hoe dichterbij 1, hoe kleiner het verschil tussen de risico's in beide groepen. Een andere maat is de vaccin-effectiviteit (VE): hoe hoger het percentage, hoe beter het vaccin beschermt tegen infectie of ziekte. Een effectiviteit van 60% houdt bijvoorbeeld in dat van de 100 mensen die zonder vaccin griep zouden krijgen, er na vaccinatie 40 mensen griep krijgen. Bij alle effectmaten wordt tussen haakjes ook de betrouwbaarheidsinterval (BI) genoemd, een statistische maat die aangeeft hoe waarschijnlijk een bepaalde onderzoeksuitkomst is. In dit advies wordt telkens het 95%-betrouwbaarheidsinterval gebruikt.

Dit advies betreft het NPG. In een separaat advies zal de subcommissie Vaccinatie Werknemers ingaan op de vraag aan welke beroepsgroepen vaccinatie tegen griep aangeboden zou moeten worden.

1.5 Invloed van COVID-19-pandemie

De COVID-19-pandemie heeft ook een impact op (de vaccinatie tegen) griep. Zo was er geen griepepidemie in het seizoen 2020/2021, waarschijnlijk als gevolg van de verschillende maatregelen om de verspreiding van het Sars-COV-2-virus tegen te gaan. Het is nog onzeker in welke mate het griepvirus zich in de komende seizoenen zal verspreiden. Op het zuidelijk halfrond is de incidentie van griep ook dit jaar zeer laag. Het

effect van de COVID-19-pandemie op de bereidheid tot vaccinatie tegen griep is ook onduidelijk. Als grote groepen mensen die zich voorheen tegen griep lieten vaccineren daar nu door het vrijwel geheel ontbreken van griep van afzien, neemt de kans op grote griepepidemieën toe. Aan de andere kant heeft de COVID-19-pandemie en de ontwikkeling van COVID-19-vaccins geleid tot veel aandacht voor respiratoire infectieziekten en preventie. Dit heeft mogelijk geleid tot een ander perspectief op en meer kennis over vaccinaties. De commissie geeft daarom op verschillende plaatsen in dit advies ook aandacht aan COVID-19. Doelstelling van het NPG blijft om kwetsbare mensen door middel van vaccinatie te beschermen tegen de complicatie van griep, aanvullend op, maar niet in de plaats van, maatregelen als social distancing e.d.



Het kader voor advisering over vaccinaties

De Gezondheidsraad hanteert een vast kader voor de advisering over vaccinaties om te bepalen of een vaccinatie een plek in een publiek programma moet krijgen, als essentiële zorg kan worden aangemerkt, of individuele zorg is (voor eigen rekening).^{4,5} Daarbij beoordeelt de raad of er sprake is van een aanmerkelijke ziektelast en, of vaccinatie effectief, veilig, aanvaardbaar en doelmatig is. Is dat het geval dan komt een vaccinatie volgens de Gezondheidsraad mogelijk in aanmerking voor invoering. Vervolgens is de vraag welke rol de overheid daarbij zou moeten spelen. Bij de bepaling welke overheidsbemoeienis aangewezen is, gelden twee uitgangspunten. De eerste is de taak die de overheid heeft in de bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven. Daaruit volgt dat de overheid een duidelijkere rol heeft naarmate een infectie door het besmettelijke karakter een belemmering kan vormen voor het maatschappelijke leven en individuen zichzelf moeilijk kunnen beschermen. Dan is er reden om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma. Het tweede uitgangspunt is het streven van de overheid naar een rechtvaardige verdeling van zorg. Dat geldt wanneer sprake is van essentiële zorg, waarbij van belang is dat de groepen voor wie bescherming het meest urgent is ook daadwerkelijk beschermd worden.

Het complete *Beoordelingskader voor vaccinaties* staat op www.gezondheidsraad.nl.



02 griep en griepvaccinatie



Griep is wereldwijd een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte bij mensen. Tot 2019 veroorzaakt griep de grootste ziektelast van alle infectieziekten in Nederland.³ Er zijn verschillende vaccins beschikbaar tegen griep. De werkzaamheid en effectiviteit daarvan zijn niet optimaal. Er wordt gewerkt aan nieuwe vaccins, maar er zijn nog onvoldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar om een uitspraak te kunnen doen over de (meer)waarde van de nieuwe vaccins. De timing van de vaccinatie is afgestemd op de jaarlijkse piek in de griep epidemie. Er zijn aanwijzingen dat die piek naar later in het jaar schuift, maar er is nog te weinig bewijs om vaccinatie later in het seizoen te plannen.

2.1 Ziektelast

Griep wordt veroorzaakt door het griepvirus. Het virus circuleert vooral in de wintermaanden (seizoensgriep). Overdracht van het virus gebeurt voornamelijk via druppels, aerosolen en direct contact. Het virus wordt makkelijk overgebracht van persoon tot persoon en heeft een incubatietijd van 1 tot 5 dagen.

Het griepvirus kan ontstekingen geven aan het slijmvlies van de neus-, keel- of bijholten, maar ook van de luchtpijp of de longen. Griep begint vaak zeer plotseling met koude rillingen, hoofdpijn, heftige spierpijn, vermoeidheid, keelpijn, en (hoge) koorts. De koorts kan binnen 12 uur oplopen tot 39°C of hoger en duurt meestal 3 tot 5 dagen.^{6,7}

2.1.1 Risicogroepen

Voor de meeste mensen is het hebben van griep niet ernstig; zij genezen binnen 1 tot 3 weken, zonder medische behandeling. Bij mensen met bepaalde aandoeningen en bij mensen boven de 60 jaar kan griep wel ernstig verlopen, met complicaties als longontsteking, ontregeling van diabetes of verergering van long- en hartaandoeningen. Dat kan leiden tot ziekenhuisopnames of zelfs tot sterfte.^{3,4} Mensen die een groter risico lopen om ernstig ziek te worden van de griep, krijgen via het Nationaal Programma Grieppreventie (NPG) vaccinatie tegen griep aangeboden, zie tabel 2.1.



Tabel 2.1 Huidige risicogroepen

Mensen met medische indicatie
Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen
Patiënten met een chronische stoornis van de hartfunctie
Patiënten met diabetes mellitus
Patiënten met chronische nierinsufficiëntie
Patiënten die recent een beenmergtransplantatie hebben ondergaan
Patiënten geïnfecteerd met hiv
Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken
Mensen met verminderde weerstand tegen infecties
Bewoners van verpleeghuizen
Mensen met een verstandelijke beperking die verblijven in intramurale voorzieningen
Gezonde mensen
Mensen van 60 jaar of ouder
Gezinsleden van mensen met een zeer hoog risico op ernstige ziekte en sterfte door griep*

* Deze groep valt niet onder het Nationaal Programma Grieppreventie, maar werd wel aanbevolen door de Gezondheidsraad in 2007

2.1.2 Impact op zorgsysteem

Ook voor de samenleving als geheel kan griep ingrijpend zijn. Omdat de ziekte seizoensgebonden optreedt, kan die leiden tot piekbelasting in de zorg, waardoor de capaciteit van beschikbare bedden in het gedrang kan komen.

2.1.3 Epidemiologie

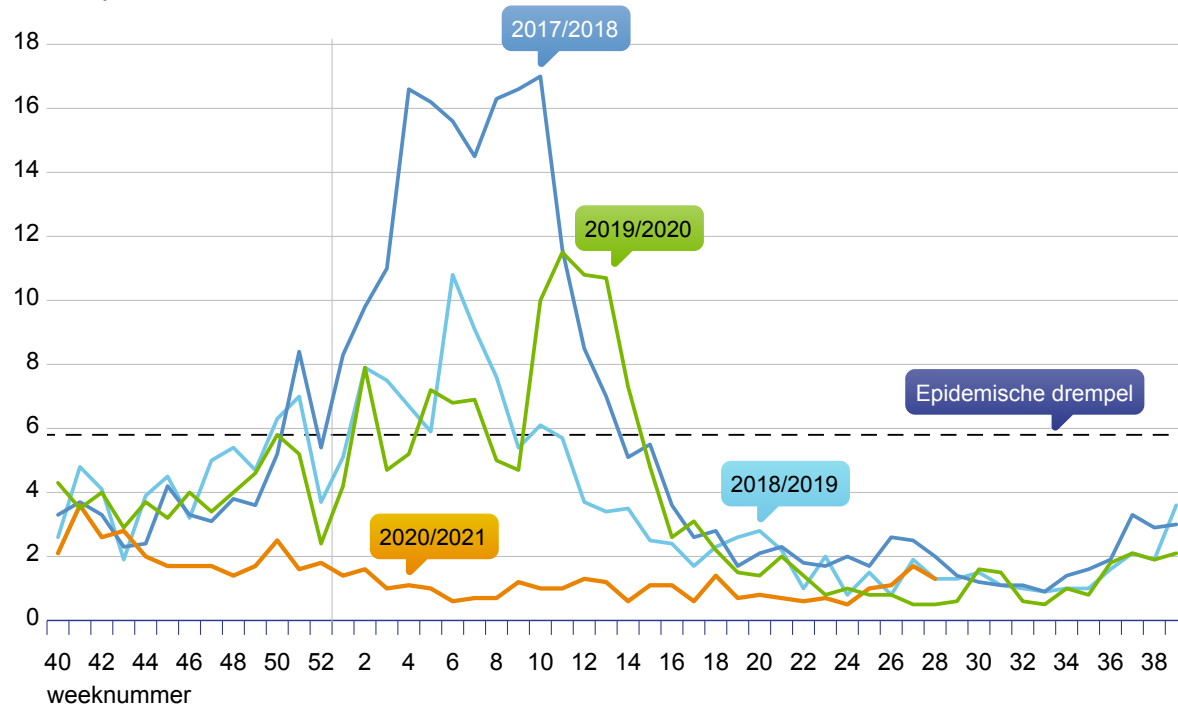
Griep komt relatief vaak voor bij kinderen jonger dan 5 jaar. Tijdens de 6 griepseizoenen tussen 2011 en 2017 kreeg naar schatting 54 op de 1.000 kinderen griep en griepklachten.⁸ Voor mensen van 65 jaar en ouder was dat met 20 op de 1.000 een stuk lager. Ook worden kinderen tot 5 jaar relatief vaak opgenomen in het ziekenhuis met griep (176:100.000), waarschijnlijk vanwege algemene malaise en matige inname van vocht en voeding. Sterfte komt onder kinderen nagenoeg niet voor, maar wel onder ouderen.⁹

Hoe vaak griep voorkomt verschilt per seizoen. Tussen 2016 en 2021 was 2017/2018 het seizoen met de hoogste piek in het aantal griepgevallen, zie figuur 2.1.



Hoe vaak griep voorkomt verschilt per seizoen, tussen 2017 en 2021 was 2017/2018 het seizoen met de hoogste piek

Incidentie per 10.000 inwoners



Figuur 2.1 Incidentie griepachtig ziektebeeld tussen 2017 en 2021

In het seizoen 2020/2021 waren er minder griepgevallen dan voorgaande jaren en ook het aantal ziekenhuisopnames en het aantal sterfgevallen als gevolg van de griep was een stuk lager.¹⁰ Zeer waarschijnlijk komt dit door de COVID-19-maatregelen zoals afstand houden en veelvuldig handen wassen. Deze maatregelen grijpen namelijk ook in op hoe griep zich verspreidt.

2.1.4 Antigene drift en antigene shift

Er zijn twee typen griepvirussen die de meeste griep bij mensen veroorzaken: type A en B. Deze typen zijn op hun beurt weer onderverdeeld in subtypen, zie kader.

Tijdens een infectie ontstaan virusdeeltjes die door kleine variaties in de oppervlakte-eiwitten verschillen van de oorspronkelijke virusstam. Via dit mechanisme, dat antigene *drift* wordt genoemd, ontstaan nieuwe virusstammen waartegen eerder opgebouwde weerstand minder of niet meer volstaat. De varianten waartegen de minste antistoffen circuleren in de bevolking hebben de grootste kans op verdere verspreiding en kunnen ook mensen die al eerder griep hebben gehad weer infecteren.

De antigene drift is de oorzaak van de jaarlijkse of bijna jaarlijks terugkerende griepepidemieën. Het is ook de reden dat – tot nu toe - jaarlijks gevaccineerd moet worden met een gewijzigd vaccin.

Naast antigene *drift* is bij griep ook antigene *shift* bekend. Hierbij ontstaat een geheel nieuw virus met een voor de mens nieuwe combinatie van de oppervlakte-eiwitten hemagglutinine en neuraminidase. Als hieruit een virus ontstaat met een sterk veranderde antigene samenstelling kan een grieppandemie ontstaan, een wereldwijde epidemie.

Typen griepvirus

Er worden twee typen griepvirus onderscheiden: A en B.

De type-A-virussen zijn weer te verdelen in subtypen, zoals A(H1N1) en A(H3N2). De subtypes hangen samen met verschillen in de twee oppervlakte-eiwitten hemagglutinine (H) en neuraminidase (N). Een virusstam bevat steeds één type hemagglutinine en één type neuraminidase.

De griep-B-virussen worden onderverdeeld in twee lijnen: de Yamagata-lijn en de Victoria-lijn.

2.2 Griepvaccins**2.2.1 Huidige vaccins**

De werkzaamheid en effectiviteit van de beschikbare vaccins tegen griep zijn niet optimaal. Er wordt op verschillende manier getracht die te verhogen. Een tweede oorzaak is dat de griepvirusstammen steeds veranderen en het griepvaccin zo'n half jaar voor het griepseizoen wordt vastgesteld op basis van de kennis over de dan rondwarende stammen. Het ene jaar is er een betere match tussen het vaccin en de griepvirussen die uiteindelijk gaan circuleren dan het andere jaar. Om de kans op een match te vergroten, bevatten vaccins verschillende typen griepvirus. Sinds 2019/2020 wordt in Nederland gebruikgemaakt van quadrivalente vaccins die beschermen tegen 4 virustypen, 2 subtypen van het A-type en beide lijnen van het B-virus.

2.2.2 Vaccins in ontwikkeling

Er vindt onderzoek plaats naar vaccins waaraan een adjuvans is toegevoegd, dat wil zeggen een hulpstof die ervoor moet zorgen dat het vaccin een betere immuunrespons oproept. Ook wordt er onderzoek gedaan naar vaccins met een verhoogde dosis antigeen – de stof die het afweersysteem aanzet tot het maken van antistoffen. Er wordt ook gekeken naar alternatieven voor het kweken van de voor het vaccin benodigde griepvirussen. Nu worden die gekweekt op bevruchte kippeneieren. Dat is een tijdrovend proces. Voorbeelden van alternatieven zijn vaccins waarvoor de virussen gekweekt worden in zoogdiercellen en zogeheten recombinant-vaccins, waarbij gebruikgemaakt wordt van een dragervirus waaraan genetisch materiaal van het griepvirus is toegevoegd. Tot slot wordt er ook onderzoek gedaan naar universele vaccins, die langdurige bescherming moeten bieden tegen *alle* virusstammen.

Voor kinderen vanaf 2 jaar oud zijn in Nederland naast de 'standaard' geïnactiveerde vaccins – met dood griepvirus – ook levend verzwakte (*live attenuated*) griepvaccins (LAIV) beschikbaar die via een neusspray worden toegediend. Voor kinderen van 6 maanden tot 2 jaar zijn alleen geïnactiveerde vaccins beschikbaar.



Systematische review ECDC

De *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) heeft in oktober 2020 een systematische review gepubliceerd over de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van vier verschillende nieuwe vaccintypes bij mensen van 18 jaar en ouder.¹¹ De onderzoekers selecteerden in totaal 110 studies over de volgende vaccintypes:

- geadjuveerde vaccins (n= 48)
- vaccins met een verhoogde dosis antigeen (n=36)
- vaccins gekweekt in zoogdiercellen (n=19)
- recombinant vaccins (n=10).

In het achtergronddocument *Systematische review ECDC nieuwe griepvaccins* (te vinden op www.gezondheidsraad.nl) staat een samenvatting van de uitkomsten per vaccintype.

Voor alle vier de nieuwe vaccintypes die zijn meegenomen in de review geldt dat er of te weinig gegevens beschikbaar zijn over werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid, of dat de verschillende onderzoeken onderling te veel van elkaar verschillen. Daardoor kan de commissie op dit moment geen uitspraak doen over de (meer)waarde van de nieuwe vaccins in vergelijking met de traditionele griepvaccins. De ECDC merkt op dat er veel onderzoek aan de nieuwe griepvaccins nog plaatsvindt, waardoor een update van de systematische review op korte termijn noodzakelijk is.¹¹

Wanneer er meer gegevens beschikbaar zijn, kunnen de nieuwe griepvaccins opnieuw beoordeeld worden.

Universele griepvaccins

Nieuwe universele griepvaccins waar aan gewerkt wordt zijn niet meegenomen in de systematische review van de ECDC. Een voorbeeld van een universeel vaccin waar momenteel onderzoek naar wordt gedaan is FLU-v, dat kruisbescherming zou moeten bieden tegen A- en B-influenzastammen. Uit een klinisch onderzoek waarin het vaccin is getest op werkzaamheid en veiligheid bij een kleine groep mensen (n=175) komt naar voren dat het vaccin een immuunreactie oproept en veilig is.¹² Ook voor dit vaccintype geldt dat meer onderzoek nodig is om een uitspraak te kunnen doen over de meerwaarde ten opzichte van traditionele griepvaccins.

2.3 Timing van vaccinatie

De bescherming tegen griep hangt onder meer af van het moment en de duur van de epidemieën en de beschermingsduur na vaccinatie.

Griep komt in Nederland het meest voor in de winter. Een griepepidemie duurt in Nederland gemiddeld dertien weken en begint meestal in december of januari.¹³ Meestal ligt de piek rond februari.³ Epidemieën worden echter gekenmerkt door grote variatie in start en duur. Uit onderzoek naar griepepidemieën in Nederland in de seizoenen tussen 1970 en



2006 blijkt dat vaccinatie eind oktober/begin november de grootste kans biedt om zowel tegen een vroege als een late epidemie bescherming te geven.¹⁴ Ook in de jaren daarna (2006-2020) zijn vroege en late epidemieën te onderscheiden (bron: Nivel).

De meeste huisartsen vaccineren tussen half oktober en half november.¹⁵ Twee weken na vaccinatie zijn er voldoende antistoffen tegen de influenzastammen die deel uitmaken van het vaccin. De effectiviteit tegen symptomatische infectie neemt na verloop van tijd af.^{16,17} Hoe snel dat gaat hangt af van de influenzastam. Een Europese studie laat zien dat vaccinatie tegen influenza A(H3N2) 16 weken na vaccinatie niet meer effectief was.¹⁶ Data uit de VS laten een iets langere bescherming zien tot circa 22 weken.¹⁷ Data uit Europa en uit de VS laten zien dat vaccinatie tegen influenza A(H1N1)pdm09 en influenza B (enigszins) effectief blijft tot aan het einde van het seizoen. In Europa nam de effectiviteit tegen A(H1N1)pdm09 niet af, maar in de VS nam deze 18 weken na vaccinatie af tot 37%. Tegen influenza B nam de effectiviteit af tot ongeveer 22% aan het einde van het seizoen in Europa en de VS. Onderzoek naar de kans op besmetting met het griepvirus in relatie tot de tijd na vaccinatie laat vergelijkbare resultaten zien, met name voor influenza A.¹⁸

Er zijn aanwijzingen dat de jaarlijkse piek in griepepidemieën steeds iets later valt.¹⁹ De commissie ziet daarin op dit moment echter nog geen aanleiding om vaccinatie later in het seizoen te plannen. Als er later

gevaccineerd wordt en er doet zich toch een vroege epidemie voor, dat zijn gevaccineerde mensen immers onvoldoende beschermd. Het is volgens de commissie beter om voorlopig te blijven monitoren of de trend in verschuiving van de piek doorzet.



03 aanpassingen huidige risicogroepen



Er zijn geen aanwijzingen dat er in de huidige risicogroepen die binnen het NPG voor vaccinatie tegen griep in aanmerking komen ingrijpende aanpassingen nodig zijn. De commissie adviseert alle huidige risicogroepen te handhaven, en bij enkele aandoeningen de doelgroepen specifieker te definiëren. De leeftijdsgrens voor het vaccineren van gezonde ouderen (60+) kan ongewijzigd blijven.

3.1 Inleiding

Doelstelling van het NPG is om kwetsbare mensen te beschermen tegen complicaties en sterfte door griep. De commissie heeft naar de effectiviteit, veiligheid en aanvaardbaarheid van griepvaccinatie van de huidige medische risicogroepen gekeken. De commissie gaat hieronder eerst in op de effectiviteit, veiligheid en aanvaardbaarheid van vaccinatie van medische risicogroepen in het algemeen. Vervolgens gaat zij in op de risicogroepen die volgens de huidige stand van de wetenschap aanpassingen behoeven. Tot slot gaat de commissie in op mensen die niet op grond van een medische indicatie maar op grond van leeftijd als risicogroep zijn aangemerkt.

In het achtergronddocument *Vaccinatie risicogroepen op grond van leeftijd en medische indicatie* (te vinden op www.gezondheidsraad.nl) staat meer informatie over de geraadpleegde onderzoeken.

3.2 Medische risicogroepen in het algemeen

3.2.1 Effectiviteit

Er zijn verschillende publicaties over de effectiviteit van griepvaccinatie bij mensen met een medische risicofactor. In sommige daarvan worden de verschillende groepen alleen gezamenlijk besproken.²⁰⁻²² In andere onderzoeken worden de resultaten ook uitgesplitst naar specifieke risicofactoren:

- respiratoire ziekte²³
- COPD²⁴⁻²⁸
- chronische stoornis van de hartfunctie^{23,29-31}
- diabetes mellitus^{23,32,33}
- verminderde weerstand tegen infecties³⁴
- hiv³⁴
- maligniteiten^{34,35}
- hematologische maligniteiten³⁶
- gevorderde colorectale kanker³⁷

Uit de verschillende onderzoeken blijkt dat de effectiviteit van griepvaccinatie bij mensen met een medische risicofactor sterk varieert.

De effectiviteit in het tegengaan van een symptomatische infectie varieert van 21% tot 85%. De effectiviteit in het tegengaan van ziekenhuisopname varieert tussen de 36% en 83%.



3.2.2 Veiligheid

Uit een review naar de veiligheid van griepvaccinatie bij verschillende groepen, blijkt dat geïnactiveerde vaccins tegen seizoensgriep en tegen de pandemische influenzastam van 2009 goed worden verdragen en veilig zijn bij de volgende medische risicogroepen die nu binnen het NPG vallen³⁸:

- immuungecompromitteerden³⁹
- hiv-patiënten^{40,41}
- mensen met type 2-diabetes⁴²
- mensen met inflammatoire darmziekte^{43,44}
- kankerpatiënten⁴¹
- mensen met plasmacelziekten⁴⁵.

De meeste voorkomende lokale reactie is pijn op de prikplek, de meeste voorkomende reacties in het hele lichaam (systemische reacties) zijn spierpijn en algehele malaise. In onderzoek waarin een (beperkt) aantal proefpersonen uit de medische risicogroepen is geïnccludeerd verschilt het veiligheidsprofiel van het vaccin bij deze groepen niet van het profiel dat is waargenomen bij de populatie in het algemeen.⁴⁶

Patiënten die een stamceltransplantatie of orgaantransplantatie hebben ondergaan vertonen vergelijkbare reacties als mensen zonder medische aandoening.^{47,48} Ook bij mensen die een niertransplantatie hebben onder-

gaan en bij astmapatiënten zijn geen grote verschillen gevonden in het veiligheidsprofiel.

3.2.3 Aanvaardbaarheid

De aanvaardbaarheid van vaccinatie wordt bepaald aan de hand van de verhouding tussen de gezondheidswinst door bescherming tegen ziekte (het nut) en gezondheidsverlies door eventuele nadelige gevolgen van vaccinatie (het risico). Voor mensen uit medische risicogroepen is die verhouding gunstig en vaccinatie dus aanvaardbaar. Griepvaccinatie neemt het risico op een infectie niet helemaal weg en de effectiviteit van griepvaccinatie varieert per jaar en per uitkomstmaat. Desondanks verkleint vaccinatie bij medische risicogroepen de kans die zij lopen op ernstige complicaties of sterfte door griep. Voor een aantal aandoeningen geldt dat griep zo ingrijpend kan zijn dat het sowieso moet worden tegengegaan. Dat geldt bijvoorbeeld voor mensen met een chronische hartaandoening.

De bijwerkingen zijn over het algemeen mild en binnen enkele dagen verdwenen. Er is veel ervaring met het aanbieden van griepvaccins aan mensen met een medische risicofactor. Hieruit blijkt dat deze vaccins ook voor hen zeer veilig zijn.



3.3 Longschade door COVID-19

Door een COVID-19-infectie kan ernstige en langdurige longschade optreden.⁴⁹⁻⁵² Hoewel empirische gegevens ontbreken, acht de commissie het aannemelijk dat deze patiëntengroep door die schade ook aanzienlijke ziektelast door griep kan ervaren. Zij adviseert dan ook aan deze patiënten griepvaccinatie aan te bieden als onderdeel van de groep patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen. De commissie adviseert de afweging welke patiënten met longschade in aanmerking zouden moeten komen voor vaccinatie ter beoordeling te laten aan de behandelende (huis)arts.

3.4 Astma

Mensen met astma vallen onder de risicogroep 'patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen'. Er is al langer discussie over het standaard vaccineren van patiënten met astma tegen griep. De beperkingen in de beschikbare gegevens spelen daarbij een grote rol. In het advies over griepvaccinatie uit 2007 meende de Gezondheidsraad dat een gunstig effect van vaccinatie in de groep kinderen tot 18 jaar met astma op dat moment niet uitgesloten kon worden.⁴ Om het aanbod van griepvaccinatie aan deze risicogroep te stoppen zou meer en overtuigender bewijs noodzakelijk zijn.

De Gezondheidsraad handhaafde daarom de aanbeveling om kinderen met astma een griepvaccinatie aan te bieden en deed daarbij een

aanbeveling tot meer onderzoek.^a De raad sloot zijn conclusie af met de opmerking zich voor te kunnen stellen dat de indicatie voor griepvaccinatie (bijvoorbeeld astma) bij iedere individuele patiënt regelmatig opnieuw wordt overwogen.

In het advies uit 2011 handhaafde de Gezondheidsraad deze aanbeveling,⁵³ omdat de sinds 2007 gepubliceerde onderzoeksresultaten niet veel bewijskracht toevoegden.

Sinds het advies van de Gezondheidsraad uit 2007 zijn er betrekkelijk weinig nieuwe gegevens over astma en (vaccinatie tegen) griep beschikbaar gekomen. Op basis van die beperkte hoeveelheid gegevens concludeert de commissie dat astma een risicofactor voor een ernstiger beloop bij het optreden van griep kan zijn en dat vaccinatie tegen griep dat risico kan verkleinen. Bij patiënten met astma is er sprake van grote variatie in de ernst van het ziektebeeld als gevolg van die astma.

De commissie verwacht dat vooral patiënten met ernstiger astma baat zullen hebben bij vaccinatie. Vertaald naar de praktijk kan de commissie zich daarom voorstellen dat vaccinatie in ieder geval wordt aangeboden aan patiënten met astma die inhalatiecorticosteroïden of onderhoudsmedicatie met (langwerkende) bronchusverwijders gebruiken.

^a Strikt genomen wordt bij kinderen de diagnose astma pas gesteld na de leeftijd van 6 jaar. Voor die leeftijd wordt meestal gesproken over bronchiale hyperreactiviteit. In dit advies wordt met de term 'astma' zowel bronchiale hyperreactiviteit als astma bedoeld.



In aanvulling daarop beveelt de commissie aan de (behandeld) (huis)arts ruimte te geven om vaccinatie aan te bieden aan andere individuele astmapatiënten.

Deze aanbeveling sluit aan bij de praktijkhandleiding griepvaccinatie van het Nederlands Huisartsen Genootschap voor astmapatiënten. Daarin wordt gesteld dat de indicatie voor griepvaccinatie bij iedere patiënt regelmatig opnieuw dient te worden overwogen.⁵⁴ De ernst van de astma dient voor de huisarts leidend te zijn. Om de huisarts daarbij enige richting te geven is gekozen voor een tweedeling: astma zonder en astma met onderhoudsmedicatie met inhalatiecorticosteroiden.

Hier geeft de commissie een samenvatting van de wetenschappelijke literatuur die sinds 2007 is verschenen over griep bij mensen met astma. Een meer uitgebreide beschrijving staat in het achtergronddocument.

Ziektelast

Uit een review uit 2018 – over een gering aantal studies – blijkt dat astma de meest voorkomende onderliggende ziekte is bij patiënten die wegens griep in het ziekenhuis worden opgenomen.⁵⁵ In het griepseizoen is astma een risicofactor voor ziekenhuisopname en onder opgenomen patiënten is astma een risicofactor voor opname op de intensive care of voor een ernstiger ziektebeloop.

Er zijn verschillende publicaties over de ziektelast als gevolg van griep bij patiënten met astma die niet in de hierboven genoemde review zijn opgenomen.⁵⁶⁻⁵⁹ Uit de meeste blijkt dat astma een risicofactor is voor ziekenhuisopname of complicaties als gevolg van griep.

Werkzaamheid en effectiviteit

Er zijn verschillende reviews over en meta-analyses van onderzoek naar de werkzaamheid en effectiviteit van vaccinatie tegen griep bij mensen met astma. Deze laten zien dat vaccinatie kan helpen tegen het verergeren van astma door griep, maar de hoeveelheid gegevens is meestal beperkt en de bewijskracht klein.

De meest recente analyse van Cochrane verzamelt de *randomised controlled trials* (RCT's, gerandomiseerd onderzoek met een controlegroep) over vaccinatie van patiënten met astma tegen griep.⁶⁰ De meest recente RCT in de analyse stamt uit 2009. De auteurs van de Cochrane-analyse concluderen dat er onzekerheid blijft bestaan over de mate waarin vaccinatie beschermt tegen het verergeren van astma door griep.

In een meta-analyse uit 2017 over onderzoek naar vaccinatie tegen griep en astma zijn zowel RCT's als observationele onderzoeken meegenomen.⁶¹ De auteurs concluderen dat vaccinatie tegen griep van mensen met astma leidt tot een afname in het optreden van verergering



van de astma, gebruik van medicatie tegen astma en zorggebruik. Ze merken er wel bij op dat de bewijskracht klein is.

De auteurs van de eerder genoemde review uit 2018 stellen dat er beperkte gegevens zijn die suggereren dat vaccinatie tegen griep astma-gerelateerde morbiditeit tegengaat.⁵⁵

In de eerder genoemde prospectieve cohortstudie bij kinderen met astma is ook onderzocht of astma van invloed is op de mate waarin griepvaccinatie beschermt tegen ernstige gevolgen van griep.⁵⁹ Dat was niet het geval: het risico op een ernstige uitkomst was bij kinderen met astma niet statistisch significant anders dan bij kinderen zonder astma.

3.5 Neurologische of neuromusculaire aandoeningen

Volgens de huidige selectiecriteria van de NHG praktijkhandleiding Griepvaccinatie komen patiënten met een aantal neurologische en neuromusculaire aandoeningen (NNMD) in aanmerking voor griepvaccinatie, mits er sprake is van een ademhalingsstoornis (zie tabel 3.1).⁶² Daarmee vallen deze patiënten onder de groep ‘patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen’. Er wordt echter niet gespecificeerd wanneer er sprake is van een ademhalingsstoornis en hoe dit gemeten moet worden. Epilepsiepatiënten zijn in de huidige selectiecriteria niet ingesloten.

Op grond van recente wetenschappelijke publicaties adviseert de commissie om het criterium van het hebben van een ademhalingsstoornis te laten vervallen bij de neurologische en neuromusculaire aandoeningen. Daarmee vallen patiënten met NNMD niet meer onder de risicogroep ‘patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen’, maar worden ze een aparte risicogroep. Specifiek gaat om de volgende aandoeningen:

Tabel 3.1 Neurologische en neuromusculaire aandoeningen

ICPC	ICPC-omschrijving
N86	Multiple sclerose
N87	Parkinsonisme, ziekte van Parkinson
N87.01	Ziekte van Parkinson
N99	Andere ziekte(n) zenuwstelsel
N99.01	ALS
N99.02	Myasthenia gravis
N99.03	Spierziekte
K90	Cerebrovasculair accident (CVA)
K90.01	Subarachnoïdale bloeding
K90.02	Intracerebrale bloeding
K90.03	Cerebraal infarct

De commissie adviseert deze groep uit te breiden met kinderen met psychomotore retardatie en mensen met epilepsie.



Hier geeft de commissie een samenvatting van de wetenschappelijke literatuur over griep bij mensen met neurologische en neuromusculaire aandoeningen. Een meer uitgebreide beschrijving staat in het achtergronddocument.

Ziektelast

Mensen met een NNMD lopen risico op complicaties door griep. Uit twee systematische reviews komt naar voren dat mensen met NNMD als gevolg van griep een ruim 3 keer groter risico hebben op sterfte.^{63,64} Er lijkt ook sprake te zijn van een verhoogd risico op ziekenhuisopname en IC-opname, maar de heterogeniteit van deze analyses was erg hoog en daarom moeten de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.⁶³ Voor mensen met een neurocognitieve aandoening werd geen verhoogd risico gevonden op IC-opname of sterfte.⁶⁴

Ook kinderen met een NNMD lopen risico op ernstige uitkomsten door griep. Van de kinderen die overlijden aan griep heeft ongeveer een derde een NNMD.^{65,66} Kinderen met een NNMD die in het ziekenhuis zijn opgenomen vanwege griep, hebben een verhoogd risico op respiratoire insufficiëntie.⁶⁷ Daarnaast blijkt uit onderzoek dat kinderen met een neurologische en neuro-ontwikkelingsaandoening (NNC) zonder ademhalingsstoornis een verhoogd risico hebben op IC-opname, kunstmatige beademing, of een epileptische aanval.⁶⁸

Epilepsie

Het ontwikkelen van koorts, bijvoorbeeld als gevolg van griep, kan bij mensen met epilepsie in sterkere mate leiden tot een epileptische aanval dan bij mensen zonder epilepsie. Er is de commissie weinig onderzoek bekend naar de ziektelast van griep bij mensen met epilepsie. Uit een retrospectieve cohortstudie blijkt dat kinderen met epilepsie een grotere kans hebben om ten gevolge van griep opgenomen te worden in het ziekenhuis.⁵⁸ Daarnaast blijkt uit onderzoek dat ongeveer 15% van de kinderen die zijn overleden aan de gevolgen van griep epilepsie had.^{65,66} Omdat vaccinatie op zich kan leiden tot koorts, vormt epilepsie voor vaccinatie een relatieve contra-indicatie. Koorts na vaccinatie duurt echter korter dan tijdens griep en is met paracetamol goed te bestrijden.

3.6 Chronische nierinsufficiëntie

Het risico op ontstaan van nierfalen en op overlijden ten gevolge van cardiovasculaire oorzaken kan op basis van de nierfunctie en albuminurie in vier risico categorieën onderscheiden worden: normaal (niet verhoogd) risico, mild verhoogd risico, matig verhoogd risico, en sterk verhoogd risico. De Gezondheidsraad adviseerde in zijn eerdere adviezen om patiënten met een mild, matig of sterk verhoogd risico te vaccineren tegen griep.^{4,53} Op basis van het beperkte aantal gegevens dat sinds de vorige adviezen is verschenen is de commissie van oordeel dat patiënten met een matig of sterk verhoogd risico in ieder geval griepvaccinatie aangeboden moeten krijgen (patiënten met een geschatte glomerulaire



filtratiesnelheid ≤ 44 ml/min/1,73 m² en/of matig tot ernstig verhoogde albuminurie). In aanvulling daarop beveelt de commissie aan de (behandeld) (huis)arts ruimte te geven om vaccinatie aan te bieden aan individuele patiënten met milde nierinsufficiëntie.

Effectiviteit

Het is onduidelijk of er met vaccinatie voor elk stadium gezondheidswinst valt te behalen en onderzoek naar de effectiviteit van griepvaccinatie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is van lage kwaliteit. Zo blijkt uit een systematische review naar de effectiviteit van griepvaccinatie bij patiënten met eindstadium nierfalen dat vaccinatie mogelijk effectief is in het tegengaan van sterfte in het algemeen, cardiovasculaire sterfte, IC-opname en ziekenhuisopname.⁶⁹ Uit een cohortonderzoek komt naar voren dat vaccinatie mogelijk de kans verkleint op ziekenhuisopname door acuut coronair syndroom bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.⁷⁰ In een ander cohortonderzoek werden patiënten onderverdeeld naar de geschatte nierfunctie.⁷¹ Er deden te weinig patiënten mee met een ernstig afgenomen nierfunctie om voor die groep een uitspraak te doen, maar voor de patiënten met een 'matig tot ernstig' en 'mild tot matig' afgenomen nierfunctie lijkt vaccinatie de kans op ziekenhuisopname met longontsteking/griep, coronaire hartaandoeningen, en hartfalen iets te verkleinen. Tot slot blijkt uit retrospectief cohort onderzoek bij patiënten die een niertransplantatie hebben gehad of peritoneaal dialyse krijgen dat vaccinatie onder meer de kans op sterfte verkleint.^{72,73}

3.7 Verstandelijke beperking

Mensen met een verstandelijke beperking die verblijven in intramurale voorzieningen zijn aangemerkt als risicogroep. De commissie adviseert die risicogroep uit te breiden, omdat mensen met een verstandelijke beperking die buiten instellingen wonen mogelijk ook een toegenomen risico lopen op complicaties door griep. In aanvulling daarop beveelt de commissie aan de (behandeld) (huis)arts ruimte te geven om vaccinatie aan te bieden aan individuele patiënten die buiten instellingen wonen.

3.8 Gezinsleden van patiënten met een zeer hoog risico op ernstige ziekte en sterfte door griep

In 2007 adviseerde de Gezondheidsraad om in ieder geval gezinsleden van patiënten met ernstige afwijkingen en stoornissen van hart- of longfunctie; ernstig lever- of nierfalen; en een onvoldoende functionerend afweersysteem te vaccineren.⁴ Voor andere patiënten met een verhoogd risico adviseerde de raad om de beslissing om vaccinatie aan te bieden aan gezinsleden over te laten aan de behandeld arts. Deze laatste aanbeveling veralgemeniseert de commissie nu: om de arts meer ruimte te geven adviseert zij om voor alle groepen patiënten met een zeer hoog risico op ernstige ziekte en sterfte door griep de individuele afweging vaccinatie aan gezinsleden/huisgenoten aan te bieden aan de behandelend arts te laten.



3.9 Gezonde ouderen

In 2007 adviseerde de Gezondheidsraad de leeftijdsgrens voor vaccinatie van ouderen te vervroegen van 65 naar 60 jaar.⁴ In 2014 handhaafde de Gezondheidsraad dit advies,² met de kanttekening dat er aanwijzingen waren dat vaccinatie ouderen beschermt tegen ernstige effecten als ziekenhuisopnames en sterfte, maar dat de mate waarin dat gebeurde onduidelijk was. Een andere kanttekening was dat de gemiddelde kosteneffectiviteit van dit onderdeel van het vaccinatieprogramma door de jaren heen vermoedelijk boven de gebruikelijke referentiewaarde van € 20.000 per gewonnen levensjaar zou uitkomen, maar dat die kosteneffectiviteit per seizoen sterk fluctueert.

De commissie heeft de literatuur beoordeeld die sindsdien is verschenen en concludeert dat er ook bij gezonde ouderen van 60 tot 64 jaar oud sprake is van ziektelast door griep. Vaccinatie van deze groep zorgt voor minder ziekte, voor een afname in huisartsbezoek met griepachtige verschijnselen en voor een afname in ziekenhuisopname en sterfte als gevolg van griep. Op basis van een recente analyse beoordeelt de commissie vaccinatie als kosteneffectief. De commissie adviseert dan ook de gezonde ouderen van 60 tot 64 jaar oud in het vaccinatieprogramma te behouden.

De commissie concludeert ook dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat de effectiviteit van vaccinatie tegen griep bij mensen van 80 jaar en ouder

afneemt. Zij adviseert daarom om bij vaccinatie tegen griep geen maximale leeftijd in te voeren.

De commissie merkt op dat er betrekkelijk weinig gegevens zijn specifiek over mensen van 60 tot 65 jaar. In de meeste publicaties wordt een leeftijdsgrens van 65 jaar gehanteerd. Ook omvat veel onderzoek niet alleen gezonde ouderen, maar ook mensen met aandoeningen. Soms wordt daarvoor in een subanalyse gecorrigeerd, maar soms ook niet. De commissie hanteert voor de bespreking van de onderzoeksresultaten in algemene zin de term 'gezonde ouderen'.

Hier geeft de commissie een samenvatting van de wetenschappelijke literatuur over griep bij gezonde ouderen. Een meer uitgebreide beschrijving staat in het achtergronddocument.

Ziektelast

Uit een analyse van sterftegegevens van mensen van 65 jaar en ouder in Nederland blijkt dat sterfte als gevolg van virale infecties het meest is te relateren aan infectie door het griepvirus.⁷⁴ In Nederland is onderzoek gedaan naar het aantal verloren levensjaren bij ouderen vanaf 60 jaar als gevolg van griep.⁷⁵ Uit de analyses blijkt dat het verlies aan levensjaren toeneemt met de leeftijd.



Bij het bepalen van de ziektelast als gevolg van griep lijkt het van belang niet alleen naar directe ziekte als gevolg van de infectie te kijken, maar ook naar andere, indirecte, consequenties. Zo bleek het optreden van respiratoire infecties, en dan met name griep, geassocieerd met het optreden van een acuut myocardinfarct (een hartinfarct).⁷⁶ In de eerste 7 dagen na het vaststellen van een influenza infectie werd zes keer vaker een hartinfarct vastgesteld dan in de periode van 1 jaar voor het vaststellen van de infectie tot 1 jaar na het vaststellen.

Effectiviteit

Veel van de recente publicaties over de effectiviteit van vaccinatie van gezonde ouderen tegen griep gaat over andere vormen van onderzoek dan RCT's. De meest recente RCT die is opgenomen in de review van de Cochrane stamt bijvoorbeeld uit 2004.⁷⁷ De commissie maakt bij de bespreking van de onderzoeksresultaten onderscheid tussen de verschillende gehanteerde effectmaten.

Infectie

De auteurs van de meest recente Cochrane review concluderen op basis van de beschikbare RCT's dat vaccinatie van mensen van 65 jaar en ouder effectief is in het tegengaan van laboratorium bevestigde griep.⁷⁷ Uit een meta-analyse van studies naar het effect van vaccinatie op het optreden van laboratorium bevestigde griep bleek bij mensen tussen de 60 en 75 jaar een vaccin-effectiviteit (VE) van 33%.²³

Huisartsbezoek

In onderzoek van het RIVM is het effect onderzocht van invoering in Nederland van griepvaccinatie voor mensen van 65 jaar en ouder (in 1997) en van de verlaging van die leeftijd naar 60 jaar en ouder (in 2008) op het bezoek aan de huisarts wegens griepverschijnselen.⁷⁸ De invoering van de vaccinatie van mensen van 60 jaar en ouder leidde tot 56% minder huisartsenbezoeken vanwege griepverschijnselen. De eerdere invoering van vaccinatie van mensen van 65 jaar en ouder leidde niet tot een dergelijke afname. Dat kan volgens de auteurs van het basisdocument van het RIVM komen door de relatief korte studieperiode die is gehanteerd rond de introductie van de vaccinaties (4 jaar voorafgaand aan en 4 jaar volgend op de introductie) of het niet meenemen van andere trends op de langere termijn.³

Ziekenhuisopname en sterfte

Uit een cohortstudie uit de Verenigde Staten blijkt dat vaccinatie tegen griep van gezonde mensen van 65 jaar en ouder resulteerde in een verminderde ziekenhuisopname door griep of longontsteking en sterfte.⁷⁹ Een meta-analyse laat zien dat vaccinatie van mensen jonger dan 65 jaar ziekenhuisopname als gevolg van laboratoriumbevestigde griep tegenging in ongeveer de helft van de gevallen.⁸⁰ Bij mensen van 65 jaar en ouder in ruim een derde van de gevallen.



Gegevens over de effectiviteit van vaccinatie van mensen van 65 jaar en ouder zijn ook gepubliceerd in het kader van het Europese I-MOVE+ consortium. In analyses over twee seizoenen resulteerde vaccinatie tegen griep (TIV) in een afname in medische zorg als gevolg van laboratorium-bevestigde griep van tegen de veertig procent.^{22,81}

Kosteneffectiviteit

Uit een kosteneffectiviteitsanalyse die ten behoeve van het advies van de Gezondheidsraad uit 2007 is uitgevoerd kwam naar voren dat vaccinatie van 60-64 jarigen kosteneffectief was.⁴ Zeven jaar later plaatste de Gezondheidsraad verschillende kanttekeningen bij deze analyse.²

De commissie die het advies opstelde sprak het vermoeden uit dat de gemiddelde kosteneffectiviteit van het vaccinatieprogramma door de jaren heen boven de referentiewaarde van € 20.000 per gewonnen levensjaar zou zijn uitgekomen.

Bij het opstellen van het huidige advies heeft de commissie de beschikking over een recente kosteneffectiviteitsanalyse, waarin ook aandacht is gegeven aan de hier genoemde kanttekeningen.⁸² Uit die analyse blijkt dat toevoeging van gezonde 60-64 jarigen aan een programma waarin risicogroepen en gezonde ouderen van 65 jaar en ouder zijn opgenomen kosteneffectief is. De ICER was 7.320 euro per QALY, waarin rekening is gehouden met indirecte gezondheidskosten.

De commissie beschouwt de kosteneffectiviteitsanalyse als waardevol. Wel plaatst zij een aantal kanttekeningen bij de analyse. Zo berust de gunstige kosteneffectiviteit van de vaccinatie van de 60-64 jarigen voor een aanzienlijk deel op de schatting van het tegengaan van een beperkt aantal (19) sterfgevallen. Anderzijds is de analyse uitgevoerd voor een trivalent griepvaccin, en zou een analyse voor een quadrivalent vaccin tot een andere (gunstiger) uitkomst kunnen leiden.

ICER en QALY

De *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER), of kosteneffectiviteitsratio, geeft het verschil weer tussen de kosten van twee mogelijke interventies (of tussen een interventie en niets doen) gedeeld door het verschil in effecten. De ICER wordt uitgedrukt als een bedrag per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY, quality-adjusted life year).

Bovengrens leeftijd bij vaccinatie tegen griep

In het advies over vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken adviseerde de Gezondheidsraad vaccinatie voor mensen van 60 tot en met 75 jaar, met als reden dat er onvoldoende bewijs is over de effectiviteit van vaccinatie bij ouderen boven de 80.⁸³ In de twee adviezen over vaccinatie tegen pneumokokken in relatie tot COVID-19 bevestigde de raad dit advies.^{84,85} Hier gaat de commissie in op de vraag of een dergelijke grens ook bij de vaccinatie tegen griep moet worden gehanteerd.



Er zijn weinig studies naar de effectiviteit van het griep vaccin uitgevoerd bij mensen van 80 jaar en ouder. De wel uitgevoerde studies zijn vaak te beperkt van omvang om een goede conclusie te kunnen trekken. Dit komt vooral omdat het merendeel van de mensen van 80 jaar en ouder (ruim 70%) zich jaarlijks tegen griep laat vaccineren.⁸⁶ Het geringe aandeel ongevaccineerden in het onderzoek leidt dan tot grote onzekerheid in de uitkomsten. Zo blijkt uit een meta-analyse van individuele patiëntengegevens dat de effectiviteit van vaccinatie in de leeftijdsgroep 75 jaar en ouder lager is dan die in de leeftijdsgroep 60-75 jaar, maar dit verschil is niet statistisch significant.²³ Het I-MOVE consortium heeft gedurende vijf seizoenen de effectiviteit van vaccinatie tegen griep geschat voor patiënten die wegens griep in het ziekenhuis waren opgenomen.⁸⁷⁻⁹¹ Uit die analyses blijkt dat in sommige seizoenen de vaccineffectiviteit in de jongere leeftijdsgroepen hoger is dan in de oudere groepen, maar soms is dit andersom.

3.10 Conclusie

De commissie concludeert op basis van de huidige stand van wetenschap dat de huidige risicogroepen binnen het NPG gehandhaafd kunnen blijven. Ook de leeftijd van 60+ kan gehandhaafd blijven, zonder bovengrens. Bij enkele risicogroepen ziet de commissie in de wetenschappelijke literatuur aanleiding om de doelgroepen nader te specificeren. In tabel 3.2 staan een overzicht van de voorgestelde aanpassingen.

Exacte definiëring wie wel en wie niet binnen genoemde medische risicogroepen in aanmerking zou komen voor griepvaccinatie is niet altijd mogelijk en ook niet gewenst. Er zijn in deze medische risicogroepen patiënten die erg kwetsbaar zijn en verhoogd risico lopen op complicaties en sterfte door griep, terwijl dat voor andere patiënten in dezelfde risicogroep niet of veel minder geldt. In situaties waarin afbakening tussen deze patiënten niet op voorhand mogelijk is, kiest de commissie er uitdrukkelijk voor het aan de behandelend (huis)arts over te laten deze beoordeling te doen. Overleg tussen RIVM als uitvoeringsorgaan voor het NPG en het Nederlands Huisartsen Genootschap zal daarbij kunnen leiden tot standaardisering en handvatten voor betreffende (huis)artsen.



Tabel 3.2 Aanpassingen in risicogroepen

Risicogroep	Voorgestelde aanpassing
Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen	Patiënten die ten gevolge van COVID-19 longschade hebben opgelopen toevoegen aan deze risicogroep, de afweging welke patiënten met longschade in aanmerking zouden moeten komen voor vaccinatie is ter beoordeling aan de behandelende (huis)arts. <i>Astmapatiënten</i> Deze doelgroep beperken tot astmapatiënten die inhalatie-corticosteroïden of onderhoudsmedicatie met (langwerkende) bronchusverwijders gebruiken. De afweging of vaccinatie in individuele gevallen ook aan andere patiënten met astma moet worden aangeboden overlaten aan behandelende arts. <i>Neurologische en neuromusculaire aandoeningen (NNMD)</i> Criterium 'het hebben van een ademhalingsstoornis' laten vervallen bij deze doelgroep en er daarmee een afzonderlijke risicogroep van maken. Patiënten met epilepsie en kinderen met psychomotore aandoeningen toevoegen aan die risicogroep.
Patiënten met chronische nierinsufficiëntie	Beperken tot patiënten met matig of sterk verhoogd risico op nierfalen en op overlijden ten gevolge van cardiovasculaire oorzaken. Of tevens vaccinatie aangeboden dient te worden aan individuele patiënten met een mild risico ter beoordeling overlaten aan behandelend (huis)arts.
Mensen met een verstandelijke beperking die verblijven in intramurale voorzieningen	Arts laten bepalen of mensen buiten instellingen ook in aanmerking komen voor vaccinatie.
Gezinsleden van mensen met een zeer hoog risico op ernstige ziekte en sterfte door griep*	Voor alle groepen patiënten met een zeer hoog risico op ernstige ziekte en sterfte door griep de afweging vaccinatie aan gezinsleden/ huisgenoten aan te bieden overlaten aan de behandelend arts. Aanbeveling om het bij specifieke patiëntengroepen (ernstige afwijkingen en stoornissen van hart- of longfunctie, ernstig lever- of nierfalen, onvoldoende functionerend afweersysteem) in ieder geval te doen vervalt daarmee.

* Niet in NPG maar aanbevolen door Gezondheidsraad



04

nieuwe risicogroepen met medische indicatie



Mensen met morbide obesitas, mensen met dementie en mensen met implanteerbare gehoorapparaten lopen een verhoogd risico om ernstig ziek te worden of te overlijden aan griep. De commissie adviseert deze risicogroepen toe te voegen aan het NPG.

4.1 Inleiding

De commissie is nagegaan of de huidige stand van de wetenschap aanleiding geeft nieuwe groepen op grond van medische indicatie op te nemen in het NPG. Dat heeft zij gedaan voor mensen met morbide obesitas, dementie, en implanteerbare gehoorapparaten. De commissie heeft bij de beoordeling van deze nieuwe medische risicogroepen alleen het criterium van ziektelast kunnen betrekken. Over de andere criteria zijn weinig of geen gegevens bekend die specifiek betrekking hebben op deze groepen. De commissie heeft echter geen aanleiding om te denken dat de effectiviteit en veiligheid van vaccinatie bij deze groepen anders zijn dan bij de risicogroepen die al in aanmerking komen voor griepvaccinatie. Met uitzondering van een mogelijk verminderde vaccineffectiviteit bij mensen met morbide obesitas. Ten aanzien van de doelmatigheid stelt de commissie dat bij deze nieuwe groepen – zoals bij sommige van de bestaande – extra ziektelast in ieder geval moet worden tegengegaan. In aanvulling daarop verwacht de commissie dat de impact van het toevoegen van deze groepen op de totale kosten van het griepvaccinatieprogramma gering is. In het achtergronddocument *Vaccinatie*

risicogroepen op grond van leeftijd en medische indicatie staat meer informatie over de geraadpleegde onderzoeken.

4.2 Morbide obesitas

Tot aan de pandemie van 2009/2010 werd obesitas niet algemeen gezien als risicofactor voor een ernstig beloop van griep. Er zijn sindsdien weinig studies gedaan naar de ziektelast van jaarlijkse griepepidemieën (seizoensgriep) bij obese mensen. De commissie concludeert op basis van de beperkt beschikbare gegevens dat er aanwijzingen zijn dat morbide obesitas (BMI van 40 of hoger) gepaard gaat met een aanzienlijke ziektelast door griep. Bij mildere vormen van obesitas (BMI onder de 40) zijn deze aanwijzingen veel minder duidelijk. Wel zijn er aanwijzingen dat mensen met obesitas een toegenomen risico hebben op een infectie door het griepvirus. De commissie adviseert op grond van deze bevindingen alleen de groep met morbide obesitas (BMI van 40 of meer) toe te voegen aan het NPG. Overigens komt een deel van de mensen met obesitas al in aanmerking voor griepvaccinatie. Obesitas geeft namelijk een verhoogd risico op ernstige aandoeningen als type 2 diabetes en hart- en vaatproblemen.

Ziektelast

Een meta-analyse heeft zowel studies naar de grieppandemie van 2009/2010 als jaarlijkse epidemieën geïnccludeerd.⁹² Hieruit bleek dat mensen met een BMI van 30 of meer of met een BMI van 35 of meer een



verhoogd risico hebben op ziekenhuisopname, IC-opname en sterfte door griep. De heterogeniteit tussen de geïnccludeerde studies is echter erg groot. Individuele studies naar seizoensgriep laten wisselende resultaten zien. Een in de meta-analyse opgenomen observationele cohortstudie laat zien dat mensen met een BMI van 35 of meer een 18 keer grotere kans hebben op ziekenhuisopname door griep dan mensen zonder overgewicht. Mensen met een BMI tussen 30 en 35 hadden een drie keer grotere kans.⁹³ Een andere observationele studie vond dat mensen met een BMI van 30 of meer die wegens griep op de IC lagen een groter risico hadden op *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan mensen zonder obesitas.⁹⁴ Er werd geen verband gevonden in een kleine prospectieve studie tussen (morbide) obesitas en IC-opname, lagere luchtweg aandoening of opnameduur.⁹⁵ Ook in een retrospectieve studie werd geen verhoogd risico gevonden voor mensen met een BMI van 30 of meer op ernstige ziekte of sterfte door griep.⁹⁶ Tot slot werd in één studie die ook in de meta-analyse was opgenomen juist een beschermend effect van obesitas (BMI tussen 30 en 35) gevonden op de kans op longontsteking na griep.⁹⁷

Een aantal studies heeft gekeken naar de ziektelast bij mensen met (morbide) obesitas door de pandemische griep in 2009/2010.

Een systematische review vond dat mensen met morbide obesitas (BMI van 40 of meer) een twee keer zo groot risico hadden op IC-opname of overlijden, in vergelijking met mensen zonder overgewicht.⁹⁸ Voor mensen

met obesitas (BMI van 30 of meer) werd geen significant verhoogd risico gevonden. Ook een andere systematische review vond dat mensen met morbide obesitas (BMI van 40 of meer) een groter risico hadden op IC-opname en/of overlijden, IC-opname en ziekenhuisopname in vergelijking met mensen zonder morbide obesitas.⁶³ In deze review werd ook een verhoogd risico gevonden voor mensen met een BMI van 30 of meer.⁶³

Risico op infecties

Mensen met obesitas hebben mogelijk een toegenomen risico op infecties, waaronder griep. Een meta-analyse schat dat mensen met een BMI van 30 of meer een groter risico hebben op een infectie of griepverschijnselen dan mensen zonder obesitas.⁹² Het achterliggend mechanisme is niet bekend. Onderzoek naar de immuniteit van mensen met obesitas en reviews daarover wijzen op verschillende mogelijke mechanismen die een toegenomen risico op griep kunnen verklaren, zoals een afgenomen immunologische respons en een verstoorde hormoonbalans.^{99,100} Een afgenomen immunologische respons zou ook consequenties kunnen hebben voor de effectiviteit van griepvaccinatie. De commissie beveelt daarom aan de effectiviteit bij mensen met morbide obesitas te monitoren.



4.3 Dementie

Er zijn aanwijzingen dat griep bij mensen met dementie gepaard gaat met een aanzienlijke ziektelast. Uit twee observationele onderzoeken blijkt dat dementie een risicofactor is voor overlijden aan griep.^{101,102} Uit een ander onderzoek blijkt dat dementie een risicofactor is voor longontsteking.¹⁰³ Griep zou daar indirect aan kunnen bijdragen. De meeste mensen met dementie komen al in aanmerking voor griepvaccinatie vanwege hun leeftijd (60+). Voor mensen met dementie jonger dan 60 jaar adviseert de commissie positief over griepvaccinatie.

4.4 Implanterbaar gehoorapparaten

Griep kan bij mensen met een cochleair implantaat leiden tot een secundaire bacteriële infectie en daarmee meningitis (hersenvliesontsteking) uitlokken.

Mensen met een cochleair implantaat lopen een verhoogd risico op bacteriële meningitis, onder meer omdat een deel van hen anomalieën van het binnenoor heeft.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Bij kinderen jonger dan 6 jaar met een cochleair implantaat blijkt meningitis 30 maal vaker voor te komen dan in een controlegroep van kinderen zonder cochleair implantaat.¹⁰⁷

Meningitis wordt vaak voorafgegaan door een acute middenoorontsteking (AOM).^{108,109} AOM treden op bij 16 tot 40% van de kinderen tot 2 of 3 jaar met griep (zie 5.2). Griep kan dus leiden tot een secundaire bacteriële

infectie en daarmee meningitis uitlokken. De commissie adviseert daarom mensen met een cochleair implantaat op te nemen in het NPG.

4.5 Conclusie

De commissie adviseert de volgende drie groepen toe te voegen aan het NPG omdat er aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico op aanzienlijke ziektelast door griep:

- patiënten met morbide obesitas (BMI van 40 of hoger);
- patiënten met dementie;
- mensen met implanterbare gehoorapparaten (cochleair implantaat).



05 vaccinatie van gezonde kinderen



De commissie ziet geen aanleiding om gezonde kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar toe te voegen aan het NPG omdat de ziektelast relatief laag is bij kinderen. De nut-risicoverhouding van vaccinatie (de aanvaardbaarheid) pakt voor kinderen niet gunstig uit.

5.1 Inleiding

Om te beoordelen of gezonde kinderen gevaccineerd zouden moeten worden tegen de griep, heeft de commissie alle criteria uit het beoordelingskader vaccinaties gewogen (ziektelast, effectiviteit, aanvaardbaarheid en doelmatigheid). Daarnaast heeft ze ook gekeken naar de acceptatie van griepvaccinatie van kinderen.

Kinderen tot zes maanden oud kunnen niet zelf tegen griep worden gevaccineerd. De commissie betreft hen wel bij de beoordeling van vaccinatie van zwangere vrouwen tegen griep (zie hoofdstuk 6). Bij de kinderen die wel voor vaccinatie in aanmerking komen maakt de commissie onderscheid tussen kinderen van 6 maanden tot 2 jaar, voor wie alleen geïnactiveerde griepvaccins zijn geregistreerd, en kinderen van 2 jaar en ouder, voor wie naast geïnactiveerde ook levend verzwakte griepvaccins zijn geregistreerd.

In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de door haar beoordeelde wetenschappelijke literatuur op hoofdlijnen. Voor een gedetailleerde

beschrijving verwijst zij naar het achtergronddocument *Vaccinatie van gezonde kinderen tegen griep* (te vinden op www.gezondheidsraad.nl).

5.2 Ziektelast

Griep komt veel voor bij kinderen, maar de ziektelast, in de vorm van complicaties en sterfte, is laag. Huisartsbezoek en ziekenhuisopname komen bij kinderen jonger dan 2 jaar vaker voor dan bij oudere kinderen.

Incidentie van griep

De incidentie (het aantal nieuwe gevallen) van griep is van alle leeftijdsgroepen het hoogst bij kinderen. In Nederland krijgen naar schatting jaarlijks 54 op de 1.000 kinderen jonger dan 5 jaar symptomatische griep. De incidentie bij kinderen van 5 tot 15 jaar is 41 op de 1.000.^{8,110}

Complicaties door griep

Er kunnen bij kinderen complicaties optreden door griep, zoals een acute middenoorontsteking (otitis media: AOM) of longontsteking.^{3,111} Een AOM komt vaker voor bij jonge kinderen dan bij oudere kinderen.

In verschillende studies met in totaal 19.953 kinderen werd geschat dat AOM voorkwam bij 16 tot 40% van de kinderen tot 2 of 3 jaar met griep.¹¹²⁻¹¹⁴ Bij kinderen van 2 tot 6 jaar was dat 11 tot 34% en bij kinderen ouder dan 6 jaar 4 tot 16%. De schattingen voor longontsteking lopen uiteen van minder dan 1% tot 13%.¹¹²⁻¹¹⁴



Huisartsbezoeken

In Nederland bezoeken kinderen vaak de huisarts vanwege griepverschijnselen. Van alle leeftijdsgroepen bezoeken kinderen jonger dan 5 jaar tijdens het griepseizoen het vaakst de huisarts vanwege een acute luchtweginfectie (ongeveer 3.500 op de 10.000 in de periode van week 40 t/m week 20).¹¹⁵⁻¹¹⁷ Het aandeel in een laboratorium bevestigde griepgevallen is echter onbekend.

Een internationale studie schat dat 6.090 op de 100.000 (BI 5.920-6.260) kinderen tussen 6 maanden en 4 jaar de huisarts bezoeken vanwege griep. Bij kinderen tussen de 5 en 14 is dat naar schatting 3.875 op de 100.000 (BI 3.768-3.982).⁹ Een andere studie schatte het aantal huisartsbezoeken vanwege griepverschijnselen lager met 1.381 op de 100.000 kinderen van 0 tot 4 jaar en 1.559 op de 100.000 kinderen van 5 tot 19 jaar.¹¹⁸

Ziekenhuisopnames

Soms moeten kinderen worden opgenomen in het ziekenhuis vanwege griep. Internationaal variëren de schattingen voor kinderen jonger dan 5 jaar van 19 op de 100.000 (BI 17-21) tot 176 op de 100.000 (BI 171-181).^{9,118-121} De hoogste schatting lijkt het meest betrouwbaar voor de beoordeling van de ziektelast van griep bij gezonde kinderen ouder dan 6 maanden, omdat in deze modelstudie specifiek is gekeken naar kinderen van 6 maanden tot 4 jaar die *niet* tot een risicogroep behoorden.

Voor kinderen van 5 jaar en ouder variëren de schattingen van 2 op de 100.000 (BI 1,9-2,7) tot 18 op de 100.000.^{9,118,120}

Sterfte

In Nederland is sterfte aan griep bij kinderen zeer zeldzaam. Volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) zijn in de afgelopen 20 jaar jaarlijks 0 tot 6 kinderen in de leeftijd van 0 tot 15 jaar overleden aan seizoensgriep. Dit kan echter een onderschatting zijn. Een modelstudie schat dat de sterfte als gevolg van griep bij kinderen onder de 15 jaar die niet tot een risicogroep behoorden 0,43 per 1.000 ziekenhuisopnames is (BI 0,38-0,49).⁹ Een andere studie schat dat jaarlijks 0,2 op de 100.000 kinderen van 0 tot 4 jaar aan griep overlijden en 0,1 op de 100.000 kinderen van 5 tot 14 jaar (BI in beide gevallen 0,1-0,4).¹²⁰

5.3 Werkzaamheid en effectiviteit

De werkzaamheid en effectiviteit van vaccinatie tegen griep bij kinderen van 6 maanden tot 2 jaar is vergelijkbaar met die bij de huidige risicogroepen voor griepvaccinatie en varieert van 31-43%. Bij kinderen ouder dan 2 jaar lijkt vaccinatie iets meer werkzaam en effectief, vooral als een geïnactiveerd vaccin wordt gebruikt. Vaccinatie van kinderen kan ervoor zorgen dat zich minder griepgevallen voordoen bij de kinderen zelf en – door verminderde verspreiding – in de gehele bevolking.



Het aantal griepgevallen kan echter juist ook toenemen als gevolg van vaccinatie van kinderen, doordat kinderen die gevaccineerd zijn op latere leeftijd minder goed beschermd zijn tegen griep dan kinderen die een natuurlijke infectie hebben doorgemaakt.

5.3.1 Werkzaamheid en effectiviteit bij kinderen van 6 maanden tot 2 jaar

In deze leeftijdsgroep zijn vier RCT's uitgevoerd naar de werkzaamheid van het geïnactiveerde griepvaccin. Uit een RCT blijkt vaccinatie niet werkzaam tegen griep (RR 0,55; BI 0,18-1,69).¹²² In de andere RCT's varieert de werkzaamheid van 31% (BI 18-42%) tot 43% (BI 28-56%).¹²³⁻¹²⁵

Uit een recente studie blijkt een effectiviteit van 40% in het tegengaan van griep (BI 7–61).¹²⁶ De effectiviteit tegen griepgerelateerde ziekenhuisopname en sterfte is respectievelijk 52% en 54% (BI resp. 14-74 en 33–75).^{127,128}

5.3.2 Werkzaamheid en effectiviteit bij kinderen ouder dan 2 jaar

Uit een meta-analyse lijkt de werkzaamheid van LAIV tegen griep iets hoger te zijn dan van geïnactiveerd griepvaccin bij kinderen van 2 tot 15 jaar (LAIV 78% (RR 0,22; BI 0,11-0,41); geïnactiveerd vaccin 64% (RR 0,36; BI 0,28-0,48)).¹²² Maar de heterogeniteit van de vergeleken studies is voor LAIV veel hoger dan voor geïnactiveerd vaccin. De werkzaamheid

bij kinderen van 2 tot 5 jaar is vergelijkbaar met die van 2 tot 15 jaar.

Vaccinatie lijkt niet werkzaam tegen AOM.^{122,129}

Er zijn veel studies gedaan naar de effectiviteit van LAIV en geïnactiveerd griepvaccin in het tegengaan van griep bij kinderen ouder dan 2 jaar.^{126,130-136} Over het algemeen lijkt de effectiviteit van geïnactiveerd vaccin iets groter te zijn dan van LAIV. Daarnaast hebben de resultaten over met name LAIV weinig statistische zeggingskracht (de betrouwbaarheidsintervallen zijn breed en/of omvatten de nul).^{133,134} De effectiviteit van LAIV varieert van 1% tot 69% (BI resp. -172-64 en -35-93).

Voor geïnactiveerd vaccin varieert de effectiviteit van 45% tot 67% (BI resp. 37-53 en 41-81).

Een meta-analyse laat zien dat vaccinatie met geïnactiveerd griepvaccin tegen ziekenhuisopname 73% effectief is bij kinderen van 2 tot 5 jaar (BI 68-79).¹²⁷ Bij oudere kinderen (6–17 jaar) is vaccinatie 54% effectief (BI 35-74; in 2 van de 28 studies werd LAIV gebruikt, in de overige geïnactiveerd vaccin).¹²⁷ Tegen IC-opname is vaccinatie 74% effectief (BI 19-91%), de helft van de opgenomen kinderen behoorde tot een risicogroep. Het type vaccin is onbekend bij deze studie.¹³⁷ Een studie die naar sterfte bij gezonde kinderen heeft gekeken vond dat vaccinatie bij 5 tot 12 jarigen 79% effectief is en bij 13 tot 17 jarigen 60% (BI resp. 57-92 en -5-89).¹²⁸



5.3.3 Impact

Een systematische review laat zien dat in 20 van de 30 geïnccludeerde studies een statistisch significante indirecte bescherming van derden werd aangetoond door vaccinatie van kinderen, met een effectiviteit die varieert van 4 tot 66%.¹³⁸

In Engeland worden sinds 2013 kinderen van 2 tot 17 jaar geleidelijk aan het vaccinatieprogramma tegen griep toegevoegd. Een studie toont aan dat in pilotgebieden waar kinderen van 5 tot 10 jaar gevaccineerd zijn, het aantal huisartsbezoeken vanwege griepverschijnselen onder 11 tot en met 16-jarigen en onder 17-plussers lager was dan in de overige gebieden: (OR respectievelijk 0,28 (BI 0,08-0,91) en OR 0,37 (BI 0,16-0,90)). Ook werd bij mensen van 17 jaar en ouder in de pilotgebieden minder vaak griep aangetoond dan in de overige gebieden (OR 0,52 (BI 0,32-0,84)).¹³⁹

Een modelstudie heeft de impact berekend van het vaccineren van kinderen in Nederland.¹⁴⁰ Het model houdt per leeftijdsgroep de ontwikkeling bij van het aantal mensen met immuniteit en vatbaarheid voor griep. Ook houdt het model onder meer rekening met seizoenvariatie in vaccinmatch en met antigene drift. De modelstudie laat zien dat vaccinatie van kinderen maar beperkte impact heeft op het totale aantal griepgevallen in de samenleving. Het zal minder griepgevallen onder kinderen opleveren en onder andere leeftijdsgroepen omdat het virus zich minder verspreidt. Maar dat effect zal deels teniet worden gedaan doordat

gevaccineerde kinderen geen natuurlijke immuniteit opbouwen (zie verderop). Als kinderen dan op latere leeftijd buiten de NPG-risicogroepen vallen, kunnen ze juist voor meer griepgevallen zorgen. Dit effect van het ontbreken van natuurlijke immuniteit treedt het sterkst op bij vaccinatie van 2 tot 12-jarigen.

Deze verschuiving van het optreden van griep bij gevaccineerde kinderen naar een latere leeftijd kan volgens de modelstudie leiden tot grotere variatie in het aantal besmettingen van de epidemie. Het ene seizoen kan de epidemie heel kort duren of zelfs afwezig zijn, maar het daaropvolgende seizoen kan de epidemie langdurig en omvangrijk zijn.

5.4 Veiligheid

Vaccinatie van kinderen is veilig. Dat geldt zowel voor LAIV als voor geïnactiveerd griepvaccins. Bijwerkingen zijn over het algemeen mild en tijdelijk. Binnen een paar dagen na vaccinatie gaan ze vanzelf weer over. De bijwerkingen van beide vaccins komen grotendeels overeen. Een verschil is dat na vaccinatie met LAIV neusverstopping zeer vaak voorkomt.

5.4.1 Geïnactiveerd vaccin

Geïnactiveerde vaccins werden in alle onderzoeken door kinderen goed verdragen. Sinds 2019 wordt in Nederland een quadrivalent vaccin gebruikt in plaats van een trivalent vaccin. Veel studies concluderen dat



het veiligheidsprofiel van quadrivalente vaccins hetzelfde is als van trivalente vaccins.¹⁴¹⁻¹⁴³ In een onderzoek naar de veiligheid van trivalente vaccins werd geen verband gevonden tussen vaccinatie en medische bezoeken vanwege ernstige bijwerkingen.¹⁴⁴ Een systematische review naar koorts(stuipen) en ernstige bijwerkingen na vaccinatie met een trivalent vaccin bij gezonde kinderen tot 17 jaar laat zien dat bij 5% tot 17% koorts voorkwam na vaccinatie (BI resp. 1-12 en 13-22).¹⁴⁵ Koortsstuipen kwamen bij 1,1 op de 1000 gevaccineerde kinderen tot 6 jaar voor (BI 0,5-1,9). Daarnaast werd op basis van RCT-data gevonden dat 1,2 per 1000 gevaccineerde kinderen een mogelijk of waarschijnlijk aan de vaccinatie gerelateerde ernstige bijwerking kreeg, zoals koortsstuipen, piepende ademhaling, virale gastro-enteritis, allergische reactie of longontsteking.

In een studie naar quadrivalente vaccins kwamen de volgende bijwerkingen het meeste voor bij kinderen tot 17 jaar: roodheid op de prikplek (24%), koorts (14%) en zwelling op de prikplek (17%).¹⁴¹ Daarnaast zijn enkele niet dodelijke ernstige aandoeningen gerapporteerd na vaccinatie: het Guillain-Barré syndroom en anafylaxis kwamen beide bij minder dan 1 op een miljoen doses voor.¹⁴¹ Het staat niet vast dat deze gevallen aan het vaccin gerelateerd waren.

Er zijn ook veiligheidsgegevens beschikbaar per vaccin. In Nederland zijn vier quadrivalente vaccins geregistreerd: Fluarix Tetra® (≥6 maanden),

Vaxigrip Tetra® (≥6 maanden), Influvac Tetra® (≥3 jaar) en Batrevac Tetra® (≥3 jaar; identiek aan Influvac Tetra®). Voor alle vier geldt dat de meeste reacties doorgaans binnen de eerste 3 dagen na vaccinatie optreden en spontaan verdwijnen binnen 1 tot 3 dagen na het ontstaan. Over het algemeen is de intensiteit van deze reacties mild. Pijn op de injectieplaats kwam bij alle leeftijden zeer vaak voor.^{46,142,146,147} Met name bij kinderen onder de 6 jaar kwamen prikkelbaarheid, sufheid en verlies van eetlust zeer vaak voor (bij 1 op de 10 of meer). Bij kinderen ouder dan 6 jaar werd zeer vaak gerapporteerd dat zij last hadden van vermoeidheid, spierpijn en hoofdpijn (bij 1 op de 10 of meer). Spierpijn en hoofdpijn werden ook zeer vaak gerapporteerd bij kinderen van 2 tot 8 jaar na vaccinatie met Vaxigrip Tetra® (bij 1 op de 10 of meer).⁴⁶ Ernstige bijwerkingen die mogelijk aan de vaccinatie gerelateerd zijn komen sporadisch voor.

5.4.2 Levend verzwakt vaccin (LAIV)

LAIV's worden als neusspray toegediend. In Nederland is één LAIV beschikbaar: Fluenz Tetra®. De meest voorkomende bijwerking is neusverstopping (bij 1 op de 10 of meer).^{148,149} Daarnaast komen verminderde eetlust, hoofdpijn, en malaise zeer vaak voor (bij 1 op de 10 of meer). Koorts en spierpijn kwamen vaak voor (tussen de 1 op de 100 en 1 op de 10). In klinische trials bij een groot aantal kinderen en in een post-marketing studie zijn geen ernstige bijwerkingen na vaccinatie gevonden.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Wel is er in zeer zeldzame gevallen melding gemaakt van



het syndroom van Guillain-Barré en van verergering van de symptomen van het syndroom van Leigh. Het staat niet vast dat deze gevallen door het vaccin zijn veroorzaakt.

5.5 Aanvaardbaarheid

De aanvaardbaarheid van vaccinatie wordt bepaald aan de hand van de verhouding tussen de gezondheidswinst door bescherming tegen ziekte (het nut) en gezondheidsverlies door eventuele nadelige gevolgen van vaccinatie (het risico). Deze verhouding pakt naar het oordeel van de commissie ongunstig uit bij vaccinatie van kinderen tegen griep.

Vaccinatie verlaagt weliswaar de ziektelast bij kinderen, maar die ziektelast is, in de vorm van complicaties en sterfte, in Nederland al laag. Aan vaccinatie van kinderen zijn volgens de commissie ook meerdere nadelen verbonden:

- Bij kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar kan vaccinatie alleen met een injectie toegediend worden en dat moet in het eerste jaar twee keer gebeuren.
- Ook kunnen kinderen die gevaccineerd zijn nog steeds griep krijgen, net zoals mensen in andere leeftijdsgroepen.
- Geïnactiveerde vaccins hebben mogelijk een nadelig effect op de immuniteit van kinderen waardoor ze in sommige gevallen slechter beschermd zijn dan kinderen die een natuurlijke infectie hebben doorgemaakt.

5.5.1 Nadelig effect van geïnactiveerde vaccins op immuniteit

Een nadeel van vaccinatie met een geïnactiveerd vaccin is dat deze mogelijk leidt tot een minder brede immuniteit tegen griep dan een natuurlijke infectie of vaccinatie met een levend verzwakt vaccin (LAIV). Bij de afweer tegen griep spelen naast de antistoffen ook cytotoxische T-cellen een essentiële rol.^{3,152} Bij gebruik van geïnactiveerde griepvaccins worden in het algemeen geen cytotoxische T-cellen gevormd.³ Bij gebruik van LAIV gebeurt dit wel, net als bij een natuurlijke infectie. In een klein onderzoek bij kinderen (n=41) werd gevonden dat bij ongevaccineerde kinderen het aantal griep-specifieke cytotoxische T-cellen met de leeftijd toenam, maar bij kinderen die het geïnactiveerde vaccin kregen niet.¹⁵³ Mogelijk hebben de kinderen die gevaccineerd zijn met een geïnactiveerd vaccin daardoor een minder brede immuniteit ontwikkeld dan de niet-gevaccineerde kinderen. Ook uit proefdieronderzoek met muizen en fretten blijkt dat vaccinatie met een geïnactiveerd vaccin leidt tot minder brede immuniteit.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶

5.5.2 Aanvaardbaarheid: kinderen van 6 maanden tot 2 jaar

Vaccinatie van kinderen van 6 maanden tot 2 jaar leidt tot een vermindering van ziektelast bij henzelf, maar er blijft een aanzienlijke kans dat ze na vaccinatie alsnog griep krijgen als er een slechte match is tussen het vaccin en de circulerende virussen. Dat is bij kinderen niet anders dan bij andere gevaccineerde leeftijdsgroepen. Een belangrijk nadeel voor kinderen van 6 maanden tot 2 jaar is dat zij alleen



gevaccineerd kunnen worden met geïnactiveerd vaccin. Omdat er na vaccinatie met dit vaccin in het algemeen geen cytotoxische T-cellen worden gevormd, zijn deze kinderen mogelijk slechter tegen griep beschermd dan niet-gevaccineerde kinderen wanneer er geen goede match is tussen het vaccin en de circulerende virusstammen of wanneer er een nieuw virus circuleert. Nog een nadeel voor kinderen van 6 maanden tot 2 jaar is dat zij alleen gevaccineerd kunnen worden met een injectie. Dat moet in het eerste jaar twee keer gebeuren, daarna ieder jaar eenmalig.

5.5.3 Aanvaardbaarheid: kinderen van 2 tot 18 jaar

Hoewel griep bij kinderen van 2 tot 18 jaar meestal mild verloopt, zal vaccinatie van deze grote groep wel leiden tot verminderde ziektelast. Kinderen van 2 tot 18 jaar kunnen zowel met geïnactiveerd vaccin als met LAIV gevaccineerd worden. Vaccinatie met LAIV wordt als neusspray toegediend en is dus minder invasief dan een injectie. Ook voor deze leeftijdsgroep geldt dat ze na vaccinatie alsnog griep kunnen krijgen als er een slechte vaccinmatch is met circulerende virussen.

5.6 Doelmatigheid

Er zijn meerdere kosteneffectiviteitsanalyses uitgevoerd naar griepvaccinatie van kinderen. In een recente Nederlandse dynamische modelanalyse zijn de effecten van vaccinatie van kinderen gesimuleerd.¹⁵⁷ In de analyse is rekening gehouden met seizoensvariatie in vaccinmatch

en met antigene drift. Vaccinatie met een quadrivalent LAIV van 2 tot 4-jarigen, 2 tot 13-jarigen en 2 tot 17-jarigen blijkt kosteneffectief, dat wil zeggen met een kosteneffectiviteitsratio (ICER) die lager is dan de referentiewaarde van €20.000 per QALY (ICER respectievelijk €11.993, €3.998, €3.944 per gewonnen QALY).¹⁵⁷ QALY's zijn met name te winnen door het tegengaan van sterfte in de andere leeftijdsgroepen dan de gevaccineerde kinderen; als alleen de uitkomsten in de leeftijdsgroep van 2 tot 16-jarigen worden meegenomen bedraagt de ICER €57.054 per QALY. Uit een sensitiviteitsanalyse blijkt echter dat in 23% van de simulaties vaccinatie van kinderen het aantal seizoenen met grote griepepidemieën (gedefinieerd als een besmettingsgraad van ten minste 5%) vergrootte. In 6,4% van de simulaties leidde vaccinatie van kinderen tot een verlies aan QALY's. Een dergelijk verlies trad vaker op bij een toename in het aantal seizoenen met een grote epidemie.

Een recentere Nederlandse analyse schat dat vaccinatie met een quadrivalent LAIV van kinderen van 2 tot 6, van 2 tot 12 en van 2 tot 18 jaar zelfs kostenbesparend is.¹⁵⁸ Ook hier wordt uitgegaan van gewonnen QALY's door het voorkomen van sterfte en ziekte door indirecte bescherming in de gehele bevolking. Maar deze analyse is minder realistisch omdat geen rekening wordt gehouden met seizoensvariatie in vaccinmatch en antigene drift.



In Engeland, Duitsland en België zijn diverse kosteneffectiviteitsstudies uitgevoerd naar vaccinatie van kinderen (met trivalente vaccins of LAIV). Maar ook deze modellen zijn minder realistisch. Op de studie in België na vonden alle studies dat vaccinatie van kinderen kosteneffectief of kostenbesparend was voor hun land.¹⁵⁹⁻¹⁶⁵ Alleen in Duitsland ging de analyse uit van het maatschappelijk perspectief door naast gezondheidszorgkosten ook patiëntkosten en productiviteitsverliezen mee te nemen, net als in de Nederlandse analyse. Zij vonden dat vaccinatie van kinderen met een trivalent LAIV of een quadrivalent geïnactiveerd vaccin kostenbesparend is.^{159,160}

5.7 Acceptatie

Uit Nederlands vragenlijstonderzoek komt naar voren dat weinig ouders de intentie hebben om hun kind tegen griep te vaccineren.¹⁶⁶ Van ouders met een kind van 0-4 jaar (n=491) stond 15% positief tegenover van griepvaccinatie voor hun kind. De meeste ouders zijn wel positief over kindervaccinaties in het algemeen en 95% had hun kind(eren) volledig laten vaccineren volgens het rijksvaccinatieprogramma (RVP).

In het Verenigd Koninkrijk worden sinds 2013 kinderen van 2-17 jaar geleidelijk aan het vaccinatieprogramma tegen griep toegevoegd. In de seizoenen 2018/2020 was de opkomst van 4 tot 11-jarigen ongeveer 55 tot 64% (hoe jonger, hoe hoger).¹⁶⁷ In Finland was in het seizoen

2018/2019 de opkomst bij kinderen van 6 maanden tot 2 jaar 36% en bij kinderen van 2 tot 6 jaar 26%.¹⁶⁸

5.8 Conclusie

Vaccinatie van kinderen tegen griep lijkt effectiever dan bij volwassenen, is veilig en kan kosteneffectief zijn door indirecte bescherming van kwetsbaren in de samenleving. Daar staat tegenover dat:

- de ziektelast bij kinderen relatief laag is (ook al komt griep veel voor bij hen);
- kinderen ondanks vaccinatie nog een substantieel risico lopen griep te krijgen (net als andere leeftijdsgroepen na vaccinatie);
- kinderen van 6 maanden tot 2 jaar alleen met geïnactiveerde vaccins gevaccineerd kunnen worden die per injectie moeten worden toegediend (eerste jaar twee keer, daarna ieder jaar een keer);
- vaccinatie met geïnactiveerd vaccin mogelijk kan leiden tot een minder brede immuniteit tegen griep;
- vaccinatie van kinderen ertoe zou kunnen leiden dat naast seizoenen met lage infectiedruk zich ook seizoenen met hoge infectiedruk voordoen, wat een belangrijk oogmerk van vaccinatie van kinderen (het tegengaan van griep in de samenleving) teniet doet;
- veel ouders waarschijnlijk niet positief staan tegenover griepvaccinatie voor hun kind(eren).



Alles overwegende adviseert de commissie om vaccinatie tegen griep niet aan te bieden aan gezonde kinderen van 6 maanden tot 2 jaar en van 2 jaar en ouder. Bij de overweging speelt voor de commissie mee dat de te verwachten gezondheidswinst van vaccinatie bij kinderen primair ligt bij andere risicogroepen, en nauwelijks bij de kinderen zelf.



06

vaccinatie van gezonde zwangere vrouwen



De commissie adviseert vaccinatie tegen griep aan te bieden aan zwangere vrouwen vanaf de 22e week van de zwangerschap.

Het belangrijkste doel daarvan is het tegengaan van ziektelast als gevolg van griep bij zuigelingen (kinderen tot 6 maanden oud). Bij zuigelingen is de ziektelast hoog, maar ze komen niet in aanmerking voor vaccinatie. Vaccinatie van de zwangere vrouw levert bescherming van baby's tussen 0 en 6 maanden op. Daarnaast levert vaccinatie ook voor de zwangere vrouwen zelf voordeel op omdat het leidt tot een kleiner risico op ziekenhuisopname door griep en andere zwangerschapscomplicaties.

6.1 Inleiding

De World Health Organisation (WHO) adviseerde in 2012 om zwangere vrouwen met prioriteit toe te voegen als doelgroep van de griepvaccinatieprogramma's.¹⁶⁹ In Europa adviseren 28 landen om zwangere vrouwen te vaccineren.³

De Gezondheidsraad heeft meerdere keren advies uitgebracht over vaccinatie van gezonde zwangere vrouwen tegen griep.^{2,4,170,171}

Met uitzondering van een periode gedurende de pandemische influenza A/H1N1 2009 raadde de Gezondheidsraad vaccinatie van gezonde zwangere vrouwen af. In het meest recente advies, uit 2014, oordeelt de raad dat ziektelast onder gezonde zwangere vrouwen geen aanleiding geeft hen vaccinatie aan te bieden. Wel gaf de raad toen aan dat de ziektelast bij kinderen jonger dan 6 maanden vaccinatie wel zou

rechtvaardigen, maar dat er te weinig aanwijzingen waren dat vaccinatie van de moeder effectieve en doelmatige bescherming tegen een gecompliceerd beloop van griep bij jonge kinderen biedt.²

Hier geeft de commissie een overzicht van de huidige stand van wetenschap rond de griepvaccinatie van gezonde zwangere vrouwen. Net als in eerdere adviezen van de Gezondheidsraad maakt de commissie daarbij onderscheid tussen het doel de zwangere vrouwen zelf te beschermen en het doel om, via de zwangere vrouwen, zuigelingen te beschermen (die immers zelf niet gevaccineerd kunnen worden). In aanvulling daarop bespreekt de commissie ook de gevolgen van griep en van vaccinatie tegen griep op zwangerschapsuitkomsten, bijvoorbeeld vroeggeboorte.

Net als bij gezonde kinderen heeft de commissie alle criteria uit het beoordelingskader vaccinaties gewogen (ziektelast, effectiviteit, aanvaardbaarheid en doelmatigheid) en naar de acceptatie gekeken – waarbij ook de timing van de vaccinatie is meegenomen. In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de door haar beoordeelde wetenschappelijke literatuur op hoofdlijnen. Voor een gedetailleerde beschrijving verwijst zij naar het achtergronddocument *Vaccinatie van gezonde zwangere vrouwen tegen influenza* (te vinden op www.gezondheidsraad.nl).



6.2 Ziektelast

Griep leidt bij zwangere vrouwen tot een groter risico om in het ziekenhuis te worden opgenomen dan bij niet-zwangere vrouwen. Het risico op opname op de IC of op sterfte lijkt niet verhoogd. Bij zuigelingen leidt griep ook tot een groter risico op ziekenhuisopname. Ten aanzien van het effect van griep tijdens de zwangerschap op zwangerschapsuitkomsten zijn de wetenschappelijke gegevens niet eenduidig.

6.2.1 Zwangere vrouwen zelf

Veel van het tot 2014 gepubliceerde onderzoek naar de gevolgen van griep voor zwangere vrouwen is samengevat in systematische reviews en meta-analyses.^{172,173} De commissie ziet als nadelen aan deze analyses dat veel van het onderzoeken die zijn meegenomen over de pandemische griep gaan en dat de onderzoeken onderling veel verschillen in opzet. De commissie hecht daarom meer waarde aan twee later verschenen studies.^{174,175} Uit beide bleek dat zwangere vrouwen een groter risico hebben om in het ziekenhuis te worden opgenomen als gevolg van griep (in het laboratorium bevestigd) dan niet-zwangere vrouwen. In het tweede onderzoek is ook gekeken naar risico op opname op de IC en op sterfte; beide waren niet verhoogd.

6.2.2 Zwangerschapsuitkomsten

Het tot december 2014 gepubliceerde onderzoek naar griep tijdens de zwangerschap en zwangerschapsuitkomsten is verzameld in een

systematische review van een werkgroep van de WHO.¹⁷⁶ In de review wordt onderscheid gemaakt tussen vroeggeboorte, geboortegewicht en foetale sterfte.

Vroeggeboorte

Over griep en vroeggeboorte kon de WHO geen meta-analyse doen door de lage kwaliteit van bewijs en de grote heterogeniteit van de gegevens. Uit de afzonderlijke analyses blijkt vooral een verschil tussen (ernstige) pandemische griep en seizoensgriep: de eerste is wel geassocieerd met een verhoogd risico op vroeggeboorte, de tweede niet.

Drie publicaties die na de systematische review van de WHO zijn verschenen bevestigen dit beeld. Uit het eerste onderzoek bleek bij zwangere vrouwen met milde pandemische griep geen toegenomen risico op vroeggeboorte.¹⁷⁷ Uit het tweede onderzoek bleek dat risico bij zwangere vrouwen met ernstige pandemische griep wel verhoogd.¹⁷⁸ Uit het meest recente door de commissie beoordeelde onderzoek, een retrospectieve observationele cohortstudie, blijkt dat bij zwangere vrouwen die wegens acute respiratoire of koortsachtige ziekte in het ziekenhuis waren opgenomen het risico op vroeggeboorte was verhoogd.¹⁷⁹ De commissie ziet aan dit laatste onderzoek verschillende beperkingen. Zo is slechts 5% van de in het ziekenhuis opgenomen vrouwen getest op griep en is niet uit te sluiten dat in de controlegroep (zwangere vrouwen die niet zijn opgenomen) ook griep is opgetreden.



Geboortegewicht

Uit een meta-analyse uit de systematische review van de WHO kwam geen verband tussen griep bij zwangere vrouwen en geboortegewicht naar voren.¹⁷⁶ Deze uitkomst was vooral terug te voeren op de in de analyse opgenomen studies over pandemische griep. Twee studies over seizoensgriep lieten wel een verband zien. In na de review verschenen studies bleek milde pandemische griep geen effect op het geboortegewicht te hebben,¹⁷⁷ ernstige pandemische griep wel.¹⁷⁸

In de eerder genoemde retrospectieve observationele cohortstudie bleek ziekenhuisopname wegens acute respiratoire of koortsachtige ziekte wel te resulteren in een grotere kans op een laag geboortegewicht, maar niet in een grotere kans op een geboortegewicht dat te laag is voor de zwangerschapsduur (*small for gestational age* –SGA).¹⁷⁹

Foetale sterfte

Bij de analyse door de WHO van de gegevens over foetale sterfte was een meta-analyse eveneens niet mogelijk.¹⁷⁶ Uit twee van de in de review opgenomen studies over pandemische griep bleek milde tot matige ziekte en in sterkere mate ernstige ziekte tot een verhoogd risico op foetale sterfte te leiden. Deze gegevens worden bevestigd in een na de review gepubliceerd grootschalig onderzoek naar het verband tussen foetale sterfte en een griepachtig ziektebeeld tijdens de zwangerschap op basis van bevolkingsregisters.¹⁸⁰ Een griepachtig ziektebeeld was tijdens

seizoensgriep niet geassocieerd met een toegenomen risico op foetale sterfte, tijdens pandemische griep wel.

6.2.3 Zuigelingen (tot zes maanden oud)*Ziektelast*

De commissie heeft bij de beoordeling van de ziektelast als gevolg van griep bij zuigelingen gebruikgemaakt van een systematische review en meta-analyse.¹⁸¹ Het aantal griepgevallen werd bij kinderen jonger dan 1 jaar geschat op 12.800 per 100.000 en het aan griep gerelateerde ernstige acute lagere luchtweginfecties op 300 per 100.000.

Ziekenhuisopname

Uit een omvangrijke systematische review blijkt dat de incidentie van opname op de IC (5 studies) varieerde tussen de 0 en 35 per 100.000 kinderen.¹⁸² Sterfte als gevolg van griep was zeer zeldzaam: in de drie studies die daarnaar hebben gekeken werden alleen in de grootste sterfgevallen geregistreerd, in totaal 3 van de 726.886 kinderen die in de studie waren opgenomen.

In twee retrospectieve cohortstudies, beide opgenomen in de systematische review, is een analyse gemaakt van het optreden van griep naar leeftijd.^{119,121} In een Fins onderzoek was het aantal griepgerelateerde ziekenhuisopnames bij kinderen jonger dan 6 maanden oud het hoogst: 276 op de 100.000.¹²¹ Bij kinderen van 6 tot 11 maanden oud was dat



getal lager (173 op de 100.000 en bij de totale onderzoeksgroep van kinderen tot 16 jaar oud 36 op de 100.000).¹²¹ Uit een soortgelijk onderzoek uit Zweden komen vergelijkbare gegevens: het aantal griep-gerelateerde ziekenhuisopnames bij kinderen jonger dan 6 maanden (144 op de 100.000) is hoger dan bij kinderen jonger dan 5 jaar (59 op de 100.000).¹¹⁹

6.3 Werkzaamheid en effectiviteit

Vaccinatie van zwangere vrouwen tegen griep verkleint hun risico op griep en op ziekenhuisopname als gevolg daarvan. Het verkleint ook het risico voor de uit de zwangerschap voortkomende zuigeling op griep en op ziekenhuisopname als gevolg daarvan. Uit observationeel onderzoek komen aanwijzingen naar voren dat vaccinatie ook een positief effect heeft op zwangerschapsuitkomsten.

6.3.1 Zwangere vrouwen zelf

Griep of klinische verschijnselen

De werkzaamheid van vaccinatie in het tegengaan van griep bij zwangere vrouwen is beschreven in 3 RCT's, uitgevoerd in Nepal, Mali en Zuid-Afrika.¹⁸³⁻¹⁸⁵ De werkzaamheid liep uiteen van 19% tot 70%. Uit een gepoolde analyse van deze drie RCT's, met in totaal 10.002 zwangere vrouwen, bleek een werkzaamheid van 50% vanaf het moment van vaccinatie tot 6 maanden na de bevalling.¹⁸⁶ Uit een vierde RCT, uitgevoerd in Bangladesh, blijkt dat vaccinatie van zwangere vrouwen

resulteert in een afname in het risico op luchtwegaandoeningen met koorts van 36%.¹⁸⁷

Uit een recente retrospectieve cohortstudie uit de VS bij ongeveer een kwart miljoen vrouwen blijkt dat vaccinatie leidt tot een kleinere kans op griep en op koorts tijdens de zwangerschap.¹⁸⁸ In een recente Griekse prospectieve cohortstudie resulteerde vaccinatie in een afname van het risico op griep.¹⁸⁹

Ziekenhuisopname

Uit een retrospectieve studie gebaseerd op gegevens uit Australië, Canada, Israël en de VS bij 1.030 vrouwen bleek een vaccin-effectiviteit van 40% in het tegengaan van ziekenhuisopname door griep.¹⁹⁰ In de eerder genoemde retrospectieve cohortstudie in de VS was de effectiviteit hoger: 87%.¹⁸⁸

6.3.2 Zwangerschapsuitkomst

Vroeggeboorte

Uit een meta-analyse blijkt dat vaccinatie van zwangere vrouwen resulteert in een afname van het risico op een te vroeg geboren baby.¹⁹¹ Deze analyse is gebaseerd op tien observationele studies, waarvan er zes over seizoensgriep gingen en vier over pandemische griep. Uit een tweede meta-analyse bleek eveneens een afname in het risico op vroeggeboorte als de analyse werd beperkt tot alleen het observationele



onderzoek.¹⁹² In de in de analyse opgenomen RCT's werd geen effect van vaccinatie op vroeggeboorte gevonden.

Geboortegewicht

Uit de eerste zojuist genoemde meta-analyse blijkt dat gevaccineerde zwangere vrouwen een kleiner risico hebben op een baby met laag geboortegewicht (onder de 2500 gram) dan niet-gevaccineerde zwangere vrouwen.¹⁹¹ In de tweede meta-analyse werd geen verband tussen vaccinatie tegen griep en vroeggeboorte gevonden.¹⁹²

Uit twee van de eerder genoemde RCT's blijkt dat het gemiddeld geboortegewicht van zuigelingen waarvan de moeder is gevaccineerd hoger is (respectievelijk 200 en 42 gram hoger) dan dat van zuigelingen waarvan de moeder niet gevaccineerd is.^{185,193} In de twee andere RCT's had vaccinatie geen effect op het geboortegewicht.

Uit de meta-analyses blijkt geen effect van vaccinatie op het risico op een kind dat bij de geboorte te klein is voor de zwangerschapsduur.^{191,192}

Uit één van de RCT's blijkt wel dat ten tijde van circulatie van het griepvirus die kans bij gevaccineerde zwangere vrouwen kleiner is.¹⁹³ Deze analyse is echter gebaseerd op een relatief kleine onderzoeksgroep (116 deelnemers).

Foetale sterfte

Uit de eerste meta-analyse blijkt dat het risico op spontane abortus kleiner was bij gevaccineerde zwangere vrouwen dan bij niet-gevaccineerde zwangere vrouwen.¹⁹¹ Het risico op doodgeboorte verschilde niet tussen beide groepen. In de andere meta-analyse werd geen verband tussen vaccinatie tegen griep en foetale sterfte gevonden als naar alle studies werd gekeken.¹⁹² Als alleen naar de cohortstudies werd gekeken bleek wel een kleinere kans op vroeggeboorte na vaccinatie. In de eerder genoemde retrospectieve cohortstudie uit de VS bleek vaccinatie van zwangere vrouwen tegen griep geassocieerd met een iets verlaagd risico op doodgeboorte.¹⁸⁸

Andere zwangerschapscomplicaties

In de retrospectieve cohortstudie uit de VS was vaccinatie tegen griep geassocieerd met iets verlaagde risico's op pre-eclampsie en placentascheuring.¹⁸⁸

6.3.3 Zuigelingen

Griep of klinische verschijnselen

In een systematische review bleek na meta-analyse van de vier eerdergenoemde RCT's dat vaccinatie van zwangere vrouwen griep bij zuigelingen tegengaat (griepgevallen met een laboratoriumtest bevestigd, VE 36%).¹⁹⁴ Een hogere effectiviteit bleek uit de analyse van drie



observationele studies (VE 59%). Een beperking bij deze tweede analyse was de grotere heterogeniteit van de observationele studies.

In een andere systematische review werd de meta-analyse beperkt tot twee van de vier RCT's vanwege de verschillen in de samenstelling van de controlegroepen.¹⁹⁵ Ook hier bleek uit de analyse dat vaccinatie van zwangere vrouwen griep bij zuigelingen tegengaat (griepgevallen met een laboratoriumtest bevestigd, VE 34%). De effectiviteit van vaccinatie in het tegengaan van griep bij zuigelingen liep in die observationele studies uiteen van 41% tot 67%.

In de gepoolde analyse van drie van de RCT's is een analyse gemaakt van het verloop van de effectiviteit gedurende de eerste zes maanden na de geboorte.¹⁸⁶ De werkzaamheid over de totale periode was 35%. Bij zuigelingen tot 2 maanden oud was de effectiviteit 56%, bij zuigelingen tussen de 2 en 4 maanden oud 39% en bij zuigelingen tussen 4 en 6 maanden oud 19%.

Ziekenhuisopname

Een meta-analyse van 4 observationele studies liet zien dat vaccinatie van zwangere vrouwen effectief is in het tegengaan van griepgerelateerde ziekenhuisopname bij zuigelingen (VE 72%).¹⁹⁴

Uit een niet in de meta-analyse opgenomen observationele studie uit Australië blijkt dat zuigelingen van gevaccineerde moeders een kleinere kans hadden om te worden opgenomen voor een ernstige luchtweg-infectie dan zuigelingen van ongevaccineerde moeders.¹⁹⁶ In de periode buiten het griepseizoen was dit verschil er niet. Uitsplitsing van de resultaten naar het moment van vaccinatie tijdens de zwangerschap liet zien dat die kleinere kans op ziekenhuisopname alleen aantoonbaar was bij zuigelingen van moeders die tijdens het derde trimester waren gevaccineerd. De kans op ziekenhuisopname bij zuigelingen waarvan de moeders tijdens het tweede trimester waren gevaccineerd was vergelijkbaar met de kans bij zuigelingen van ongevaccineerde moeders.

In de retrospectieve cohortstudie uit de VS bleek dat vaccinatie van de zwangere vrouw resulteerde in een verminderd risico op opname van de zuigeling op de neonatale IC.¹⁸⁸

6.4 Veiligheid

6.4.1 Zwangere vrouwen zelf

Zwangere vrouwen verdragen vaccinatie tegen griep even goed als niet-zwangere vrouwen.¹⁹⁷⁻²⁰⁰ Vaccinatie van de zwangere vrouw leidt niet tot een toename in ongunstige zwangerschapsuitkomsten. Ook heeft de commissie geen aanwijzingen dat vaccinatie van zwangere vrouwen leidt tot nadelige effecten bij de uit de zwangerschap voortgekomen kinderen.



6.4.2 Zwangerschapsuitkomst

Uit twee systematische reviews en meta-analyses en verschillende later gepubliceerde studies over de zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen die tijdens de zwangerschap zijn gevaccineerd tegen griep komt geen toegenomen risico op negatieve zwangerschapsuitkomsten naar voren.^{191,192}

Ook uit een systematische review van publicaties over onderzoek naar vaccinatie van zwangere vrouwen tegen griep en het optreden van foetale sterfte of vroeggeboorte blijkt geen toegenomen risico.²⁰¹ De auteurs achtten een meta-analyse niet geschikt door de grote heterogeniteit van de betrokken studies. Achttien van de 19 in de systematische review opgenomen studies lieten geen verhoogd risico zien op vroeggeboorte na maternale vaccinatie (en vier daar van een verlaagd risico). Uit één onderzoek bleek een toegenomen risico op vroeggeboorte, met een gemiddelde afname van de zwangerschapsduur van drie dagen.²⁰² Bij de publicaties naar foetale sterfte onderscheiden de auteurs sterfte gedurende de hele zwangerschap, vroege sterfte (voor 20 weken zwangerschap) en late sterfte (na 20 weken zwangerschap). Ook na deze onderverdeling blijkt geen effect van vaccinatie.

6.4.3 Zuigelingen en oudere kinderen

Uit een in Nederland uitgevoerde studie bij 1736 kinderen blijkt dat kinderen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap is gevaccineerd tegen pandemische griep niet verschillen van kinderen van

niet-gevaccineerde moeders in groei en ontwikkeling gedurende het eerste levensjaar.²⁰³ In Denemarken bleek uit soortgelijk onderzoek bij 6.311 kinderen tot 5 jaar oud dat kinderen van tegen de pandemische griep gevaccineerde moeders niet vaker in het ziekenhuis te worden opgenomen dan kinderen van niet-gevaccineerde moeders.²⁰⁴ In het Verenigd Koninkrijk ten slotte is onderzoek gedaan naar het verband tussen vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep in de periode 2010 tot 2016 en het optreden van ernstige genetische afwijkingen bij kinderen.²⁰⁵ In totaal werden 78.150 zwangerschappen met levend geboren kinderen geïnccludeerd. Bij 5.707 kinderen werd een ernstige genetische afwijking vastgesteld. Er bleek geen verband tussen vaccinatie en het optreden van dergelijke afwijkingen.

6.5 Aanvaardbaarheid

De aanvaardbaarheid van vaccinatie wordt bepaald aan de hand van de verhouding tussen de gezondheidswinst door bescherming tegen ziekte (het nut) en gezondheidsverlies door eventuele nadelige gevolgen van vaccinatie (het risico). Deze verhouding pakt naar het oordeel van de commissie gunstig uit bij vaccinatie van zwangere vrouwen tegen griep, met als doel bescherming van de zuigeling.

Aanvaardbaarheid van de vaccinatie

De commissie beoordeelt de vaccinatie van zwangere vrouwen tegen griep als werkzaam en effectief: vaccinatie resulteert bij de gevaccineerde



vrouwen in een vermindering in het optreden van griep en tot een vermindering in ziekenhuisopnames als gevolg van griep. Bovendien leidt vaccinatie van de zwangere vrouw ook bij de uit die zwangerschap voortkomende kinderen tot de leeftijd van 6 maanden tot een vermindering in het optreden van griep en tot een vermindering in ziekenhuisopnames.

De bijwerkingen van griepvaccinatie zijn mild. De vaccins worden door zwangere vrouwen net zo goed verdragen als door niet-zwangere vrouwen. Ook voor de foetus en voor de uit de zwangerschap voortkomende kinderen is vaccinatie veilig.

Aanvaardbaarheid van het vaccinatieprogramma als geheel

Sinds eind 2019 krijgen zwangere vrouwen vanaf de 22^e week van de zwangerschap vaccinatie tegen kinkhoest aangeboden, na een advies daartoe van de Gezondheidsraad.²⁰⁶ Opname van vaccinatie tegen griep leidt voor zwangere vrouwen tot één extra vaccinatie. De commissie vindt dit een aanvaardbare toename van de belasting door het vaccinatieprogramma voor zwangere vrouwen als geheel.

6.6 Doelmatigheid

Uit een analyse voor het Verenigd Koninkrijk blijkt voor vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep tijdens het tweede of derde trimester in de maanden september tot december een ICER van £23.000 (circa €26.000) per QALY (BI £10.000-140.000).²⁰⁷ Uitgaande van de

drempelwaarde in het Verenigd Koninkrijk van £30.000 per QALY was in een probabilistische sensitiviteitsanalyse 69% van de simulaties kosten-effectief. De effectiviteit van de vaccinatie voor zowel de zwangere als voor de zuigeling is relatief hoog geschat: respectievelijk 80% en 71%. Als van alleen een effect van vaccinatie op de zwangere vrouw zelf wordt uitgegaan blijkt een ICER van £28.000 per QALY (BI £13.000-200.000). De auteurs merken op dat de uitvoeringskosten van de vaccinatie in belangrijker mate bijdragen aan de onzekerheid rond de kosteneffectiviteit dan de (relatief lage) vaccinkosten.

Uit een Belgische analyse blijkt voor vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep tijdens het tweede of derde trimester een ICER van €6.616 (BI 4.097-10.345) per QALY.²⁰⁸ Uitgaande van de in België gehanteerde drempelwaarde van €30.000 per QALY waren in een probabilistische sensitiviteitsanalyse alle simulaties kosteneffectief. De effectiviteit van de vaccinatie was voor de zwangere vrouw 59% en voor de overdracht van effectiviteit van moeder naar kind 50%. In deze analyse zijn geen uitvoeringskosten meegenomen; toevoeging van eenmalig huisartsbezoek in het model had als gevolg dat vaccinatie van zwangere vrouwen alleen bij maximale overdracht van de effectiviteit naar kind kosteneffectief was.

Op basis van de beschikbare gegevens kan de commissie geen goed onderbouwde conclusie trekken ten aanzien van de kosteneffectiviteit van



vaccinatie van zwangere vrouwen tegen griep. In overeenstemming met de beide door haar beoordeelde publicaties verwacht de commissie dat bij de huidige vaccinprijzen de uitvoeringskosten een grotere rol zullen spelen bij de kosteneffectiviteit.

6.7 Acceptatie van vaccinatie

Vragenlijstonderzoek onder circa 3.000 zwangere vrouwen heeft laten zien dat tijdens de pandemische griep van 2009, 63% van hen zich tegen griep heeft laten vaccineren.²⁰⁹ Van alle zwangere vrouwen die de vragenlijst invulden had 39% een positieve intentie ten aanzien van een vaccinatie tijdens de zwangerschap en 45% was neutraal, in de vragenlijst was de ziekte waartegen gevaccineerd zou worden niet gespecificeerd. Bij zowel de gevaccineerden als de zwangere vrouwen met een positieve intentie was het advies van de overheid een sterke voorspeller.

6.8 Timing van de vaccinatie

De commissie adviseert vaccinatie tegen griep aan te bieden aan die vrouwen die gedurende de landelijke griepvaccinatiecampagne 22 weken of langer zwanger zijn. De commissie komt tot dit moment op basis van wetenschappelijke en praktische overwegingen. Vaccins zijn vanaf een paar maanden voor het aankomende griepseizoen beschikbaar. Eerder vaccineren dan 22 weken is voor de zuigeling minder optimaal, want uit onderzoek naar antistoftiters gemeten in navelstrengbloed blijkt dat zwangere vrouwen die later in de zwangerschap gevaccineerd worden

meer antistoffen overbrengen op de foetus dan vrouwen die vroeg in de zwangerschap gevaccineerd worden.²¹⁰ Vaccinatie in bijvoorbeeld het eerste trimester heeft bovendien voor de zuigeling weinig nut omdat bij geboorte het griepseizoen waarschijnlijk al is afgelopen. De 22^e week komt overeen met het door het RIVM vastgestelde moment van de vaccinatie van zwangere vrouwen tegen kinkhoest.²¹¹ De vaccinatie tegen griep zou volgens de commissie ook later in de campagne nog moeten kunnen plaatsvinden, afhankelijk van de status van de griepepidemie.

6.9 Conclusie

De commissie adviseert vaccinatie tegen griep aan te bieden aan zwangere vrouwen vanaf de 22^e week van de zwangerschap gedurende de periode dat het vaccin jaarlijks beschikbaar is. Het belangrijkste doel hierbij is het tegengaan van ziektelast bij zuigelingen (0 tot 6 maanden). Zij kunnen niet tegen griep gevaccineerd worden, maar wel ziek worden als zij geïnfecteerd raken. Ernstige griep bij kleine kinderen kan leiden tot respiratoire problemen. Ook zijn soms langdurige ziekenhuisopnames noodzakelijk. Vaccinatie van zwangere vrouwen dringt niet alleen de ziektelast bij zuigelingen terug, maar ook het aantal ziekenhuisopnames van zuigelingen tijdens het griepseizoen, een belang dat vooral bij een zware griepepidemieën zwaar weegt omdat het organisatorische problemen door een beddentekort op de neonatale IC kan voorkomen. De vaccins worden door zwangere vrouwen net zo goed verdragen als



door niet-zwangere vrouwen. Ook voor de foetus en voor de uit de zwangerschap voortkomende kinderen is vaccinatie veilig.

De commissie ziet bij griepvaccinatie van zwangere vrouwen ook voordelen voor de zwangere vrouw zelf. In vergelijking met niet-zwangere vrouwen hebben zij namelijk een toegenomen risico om als gevolg van griep in het ziekenhuis te worden opgenomen. Vaccinatie verkleint dat risico. De commissie kan niet uitsluiten dat een deel van de ziekenhuis-opnames van zwangere vrouwen met griep vooral uit voorzorg plaatsvindt. Griep lijkt bij hen namelijk niet te leiden tot een verhoogd risico op IC-opname. Volgens de commissie is vaccinatie echter te verkiezen boven een dergelijke curatieve strategie, ook al is het alleen uit voorzorg.

De stand van de wetenschap geeft onvoldoende basis om vaccinatie van zwangere vrouwen aan te bevelen met als doel de zwangerschaps-uitkomsten, bijvoorbeeld vroeggeboorte of een te laag geboortegewicht, te verbeteren. Griepvaccinatie leidt volgens de commissie niet tot een toename in het risico op een ongunstige zwangerschapsuitkomst. Het is echter niet duidelijk of griepvaccinatie leidt tot betere zwangerschaps-uitkomsten.

De commissie mikt bij het advies over vaccinatie van zwangere vrouwen primair op de te verwachten gezondheidswinst bij de uit die zwangerschap

voortkomende zuigelingen. Of de zwangere vrouw en de zich ontwikkelende vrucht mogelijk ook zelf baat hebben bij deze vaccinatie is onvoldoende onderbouwd op grond van wetenschappelijk onderzoek, maar niet onwaarschijnlijk.

De commissie merkt tot slot op dat de bijzondere kenmerken van vaccinatie van zwangere vrouwen tegen griep extra eisen stellen aan de communicatie door de aanbieder van de vaccinatie. Namelijk de vaccinatie is niet alleen slechts gedurende een deel van het jaar noodzakelijk, maar ook gedurende slechts een deel van het jaar mogelijk.



07 advies



De commissie heeft de stand van wetenschap omtrent griepvaccinatie van verschillende groepen in kaart gebracht en adviseert naar aanleiding daarvan de huidige risicogroepen in het NPG te handhaven en enkele aanpassingen en aanvullingen te doen. Ook doet de commissie enkele aanbevelingen over de uitvoering van het NPG.

7.1 Aanpassingen en aanvullingen risicogroepen

De commissie adviseert alle eerder gedefinieerde risicogroepen in het NPG te handhaven. Wel is bij een aantal risicogroepen in het NPG nadere specificatie aangewezen volgens de commissie. Ook raadt ze aan een aantal groepen aan het programma toe te voegen, namelijk:

- mensen met morbide obesitas (BMI ≥ 40)
- mensen jonger dan 60 jaar met dementie
- mensen met cochleaire implantaten
- zwangere vrouwen vanaf 22 weken.

Bij de eerste drie groepen is het medisch risico van doorslaggevend belang. Bij zwangere vrouwen is vooral de bescherming van zuigelingen die zelf niet gevaccineerd kunnen worden van belang.

De commissie ziet geen aanleiding om gezonde kinderen van 6 maanden tot en met 17 jaar tegen griep te vaccineren. De ziektelast door griep is relatief laag bij deze groep, en of vaccinatie tegen griep de ziektelast in de gehele bevolking vermindert is niet duidelijk. Omdat er de nodige nadelen

kleven aan vaccinatie van kinderen pakt de nut-risicoverhouding ongunstig uit.

In tabel 7.1 staat een overzicht van de risicogroepen in het NPG met het daarin de door de commissie geadviseerde aanpassingen en aanvullingen.



Tabel 7.1 Risicogroepen griepvaccinatie

Doelgroepen zonder aanpassing		
Patiënten met een chronische stoornis van de hartfunctie		
Patiënten met diabetes mellitus		
Patiënten die recent een beenmergtransplantatie hebben ondergaan		
Patiënten geïnfecteerd met hiv		
Kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken		
Mensen met verminderde weerstand tegen infecties		
Bewoners van verpleeghuizen		
Mensen van 60 jaar of ouder		
Doelgroepen met specificering of uitbreiding		
Patiënten met chronische nierinsufficiëntie		
• <i>Beperken tot patiënten met matig of sterk verhoogd risico op nierfalen en op overlijden ten gevolge van cardiovasculaire oorzaken. Overige individuele gevallen ter beoordeling van de (huis)arts</i>		
Mensen met een verstandelijke beperking die verblijven in intramurale voorzieningen		
• <i>Of mensen buiten instellingen ook in aanmerking komen voor vaccinatie is ter beoordeling aan de (huis)arts.</i>		
Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen		
• <i>Doelgroep astmapatiënten beperken tot patiënten die inhalatiecorticosteroïden of onderhoudsmedicatie met (langwerkende) bronchusverwijders gebruiken. Overige individuele gevallen ter beoordeling van de (huis)arts.</i> • <i>Aparte risicogroep maken van patiënten met neurologische en neuromusculaire aandoeningen (NNMD) (criterium ademhalingsstoornis laten vervallen) en patiënten met epilepsie en kinderen met psychomotore aandoeningen daaraan toevoegen.</i> • <i>Patiënten die ten gevolge van COVID-19 longschade hebben opgelopen toevoegen aan deze risicogroep, de afweging welke patiënten met longschade in aanmerking zouden moeten komen voor vaccinatie is ter beoordeling aan de behandelende (huis)arts.</i>		
Gezinsleden/huisgenoten van mensen met een zeer hoog risico op ernstige ziekte en sterfte door griep*		
• <i>Ter beoordeling aan de (huis)arts</i>		

Toe te voegen doelgroepen

Mensen met morbide obesitas (BMI ≥ 40)

Mensen met dementie (jonger dan 60)

Mensen met cochleaire implantaten

Zwangere vrouwen vanaf 22 weken zwangerschap

Overwogen maar niet toegevoegde doelgroepen

Kinderen

* deze groep valt niet onder het Nationaal Programma Grieppreventie, maar werd wel aanbevolen door de Gezondheidsraad in 2007



7.2 Aanbevelingen voor de uitvoering

Huidig type vaccin blijven gebruiken

De commissie adviseert de nu gebruikte geïnactiveerde vaccins in te blijven zetten in het NPG. Op dit moment is er volgens de commissie te weinig bewijs dat het inzetten van andere vaccins, zoals geïnactiveerde vaccins met adjuvans of vaccins met een hoge dosis antigeen, meerwaarde heeft. Ze zal de ontwikkelingen blijven volgen.

Huidige timing vaccinatie handhaven en verschuiving epidemiepiek monitoren

De commissie heeft overwogen om vaccinatie later in het jaar te laten plaatsvinden, maar concludeert dat er nu te weinig bewijs is dat dat gezondheidswinst op zal leveren. De commissie adviseert te monitoren of de trend in verschuiving van de piek in de jaarlijkse griep epidemie zich doorzet en beveelt aan om met bijvoorbeeld modelleringsonderzoek na te gaan wat de beste periode is om te vaccineren.

Interferentie vaccins voor ouderen onderzoeken en vaccinatiegraad monitoren

In dit advies handhaaft de commissie de aanbeveling ouderen tegen griep te vaccineren. Het aanbod aan vaccinaties tegen verschillende ziekten voor deze groep neemt toe: behalve tegen COVID-19 kunnen ouderen zich namelijk ook laten vaccineren tegen pneumokokken en mogelijk tegen herpes zoster. De commissie beveelt daarom aan om het onder-

zoek naar interferentie tussen de verschillende vaccins uit te breiden. Daarnaast beveelt zij aan om onder ouderen per risicogroep te monitoren wat de vaccinatiegraad is bij de verschillende vaccinaties die worden aangeboden. Vaccinatie van medische risicogroepen is een onderwerp dat aan de orde komt bij elk advies over vaccinatie, waaronder ook het onderhavige advies over griepvaccinatie. Het is daarbij onduidelijk of de definiëring van medische risicogroepen vaccin-specifiek is of dat er een generieke set van medische risicogroepen (kwetsbare burgers) bestaat die in principe voor elk vaccin in aanmerking komt. De commissie denkt dat advisering in bredere zin over vaccinatie van deze medische risicogroepen zinvol is.

Standaardiseren beoordeling vaccinatie door behandelende (huis)arts

Bij verschillende medische risicogroepen adviseert de commissie het aan de beoordeling van de behandelende (huis)arts over te laten welke patiënten uit deze medische risicogroepen wel of niet een uitnodiging ontvangen voor de griepvaccinatie. Uitgangspunt zal daarbij zijn dat vooral kwetsbare patiënten uit deze doelgroepen, die extra risico lopen op ernstige complicaties door griep, een vaccinatieaanbod krijgen. Welke patiënten wel, en welke niet in deze groep vallen kan de behandelend (huis) arts het beste beoordelen. Omdat enige landelijke standaardisering hierbij nuttig kan zijn, acht de commissie afstemmingsoverleg tussen RIVM en het Nederlands Huisarts Genootschap gewenst.



Morbide obesitas in patiëntendossier huisarts opnemen

In de huisartsenpraktijk wordt morbide obesitas niet geregistreerd.

Als de aanbeveling van de commissie de patiënten met morbide obesitas tegen griep te vaccineren wordt overgenomen, is het van belang dat zij eenvoudig door de huisarts kunnen worden opgespoord. Ook voor andere zorg of preventie, bijvoorbeeld COVID-19-vaccinatie, kan het van belang zijn te weten bij welke patiënten er sprake is van morbide obesitas.



literatuur



- ¹ RIVM. *Griep in beeld: winter 2017/2018*. Bilthoven, 2018.
- ² Gezondheidsraad. *Grip op griep*. Den Haag, 2014; publicatienr. 2014/16.
- ³ Schurink-van 't Klooster T, van Gageldonk-Lafeber A, Wallinga J, Meijer A, van Boven M, Sanders E, et al. *Influenza vaccination in the Netherlands: Background information for the Health Council of the Netherlands*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2019. <http://hdl.handle.net/10029/623130>. Geraadpleegd: 2019-07-08.
- ⁴ Gezondheidsraad. *Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling*. Den Haag, 2007; publicatienr. 2007/09.
- ⁵ Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. Den Haag, 2013; publicatienr. 2013/21.
- ⁶ Eccles R. *Understanding the symptoms of the common cold and influenza*. Lancet Infect Dis 2005; 5(11): 718-725.
- ⁷ RIVM. *Griep*. <https://www.rivm.nl/griep-grieprik/griep>.
- ⁸ Teirlinck AC, de Gier B, Meijer A, Donker G, de Lange M, Koppeschaar C, et al. *The incidence of symptomatic infection with influenza virus in the Netherlands 2011/2012 through 2016/2017, estimated using Bayesian evidence synthesis*. Epidemiol Infect 2018; 1-6.
- ⁹ Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. *The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy*. J Infect 2014; 68(4): 363-371.
- ¹⁰ Hendriksen J, Hooiveld M. *Actuele weekcijfers aandoeningen – Surveillance*. Nivel: <https://www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/actuele-weekcijfers-aandoeningen-surveillance>.
- ¹¹ ECDC. *Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratoryconfirmed influenza in individuals aged 18 years and over*. Stockholm, 2020.
- ¹² Pleguezuelos O, Dille J, de Groen S, Oftung F, Niesters HGM, Islam MA, et al. *Immunogenicity, Safety, and Efficacy of a Standalone Universal Influenza Vaccine, FLU-v, in Healthy Adults: A Randomized Clinical Trial*. Ann Intern Med 2020; 172(7): 453-462.
- ¹³ Nivel. *Griep centraal: weekcijfers en meer – Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn*. <https://www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/griep-centraal-weekcijfers-en-meer>.
- ¹⁴ Donker G, Gravestijn J. *De beste tijd voor griepvaccinatie*. Huisarts en Wetenschap 2007; 50(2): 81-82.
- ¹⁵ Heins M, Hooiveld M, Korevaar J. *Monitor Vaccinatiegraad Nationaal Programma Grieppreventie 2019*. Utrecht: Nivel, 2020.
- ¹⁶ Kissling E, Nunes B, Robertson C, Valenciano M, Reuss A, Larrauri A, et al. *I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination?* Euro Surveill 2016; 21(16).



- ¹⁷ Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, Petrie J, Flannery B, Jackson ML, et al. *Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15*. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017;64(5):544-50.
- ¹⁸ Ray GT, Lewis N, Klein NP, Daley MF, Wang SV, Kulldorff M, et al. *Intraseason Waning of Influenza Vaccine Effectiveness*. Clin Infect Dis 2019; 68(10): 1623-1630.
- ¹⁹ Caini S, Schellevis F, El-Guerche Séblain C, Paget J. *Important changes in the timing of influenza epidemics in the WHO European Region over the past 20 years: virological surveillance 1996 to 2016*. Euro Surveill 2018; 23(1).
- ²⁰ Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Arnedo-Pena A, Ruiz-Garcia M, Perez-Vilar S, Mico-Esparza JL, et al. *Effectiveness of the 2010-2011 seasonal influenza vaccine in preventing confirmed influenza hospitalizations in adults: a case-case comparison, case-control study*. Vaccine 2012; 30(39): 5714-5720.
- ²¹ Cheng AC, Kotsimbos T, Kelly PM, Flu CANI. *Influenza vaccine effectiveness against hospitalisation with influenza in adults in Australia in 2014*. Vaccine 2015; 33(51): 7352-7356.
- ²² Rondy M, Larrauri A, Casado I, Alfonsi V, Pitigoi D, Launay O, et al. *2015/16 seasonal vaccine effectiveness against hospitalisation with influenza A(H1N1)pdm09 and B among elderly people in Europe: results from the I-MOVE+ project*. Euro Surveill 2017; 22(30).
- ²³ Darvishian M, van den Heuvel ER, Bissielo A, Castilla J, Cohen C, Englund H, et al. *Effectiveness of seasonal influenza vaccination in community-dwelling elderly people: an individual participant data meta-analysis of test-negative design case-control studies*. Lancet Respir Med 2017; 5(3): 200-211.
- ²⁴ Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. *Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Cochrane Database Syst Rev 2018; 6: CD002733.
- ²⁵ Howells CH, Tyler LE. *Prophylactic use of influenza vaccine in patients with chronic bronchitis. A pilot trial*. Lancet 1961; 2(7218): 1428-1432.
- ²⁶ Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. *Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study*. Chest 2004; 125(6): 2011-2020.
- ²⁷ Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM, et al. *Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review*. BMC Pulm Med 2017; 17(1): 79.
- ²⁸ Garrastazu R, Garcia-Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, et al. *Prevalence of Influenza Vaccination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients and Impact on the Risk of Severe Exacerbations*. Arch Bronconeumol 2016; 52(2): 88-95.
- ²⁹ Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. *Association between influenza vaccination and*



- cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis*. JAMA 2013; 310(16): 1711-1720.
- ³⁰ Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. *Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease*. Cochrane Database Syst Rev 2015; (5): CD005050.
- ³¹ Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, Macintyre CR. *Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies*. Heart 2015; 101(21): 1738-1747.
- ³² Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. *Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis*. BMC Med 2015; 13: 53.
- ³³ Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, Harris MJ, Valabhji J, Majeed A, et al. *Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes*. Cmaj 2016; 188(14): E342-E351.
- ³⁴ Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Zanuzdana A, Agboado G, et al. *Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis from a public health policy perspective*. PLoS One 2011; 6(12): e29249.
- ³⁵ Blanchette PS, Chung H, Pritchard KI, Earle CC, Campitelli MA, Buchan SA, et al. *Influenza Vaccine Effectiveness Among Patients With Cancer: A Population-Based Study Using Health Administrative and Laboratory Testing Data From Ontario, Canada*. J Clin Oncol 2019; 37(30): 2795-2804.
- ³⁶ Cheuk DK, Chiang AK, Lee TL, Chan GC, Ha SY. *Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies*. Cochrane Database Syst Rev 2011; (3): CD006505.
- ³⁷ Earle CC. *Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol 2003; 21(6): 1161-1166.
- ³⁸ Trombetta CM, Gianhecchi E, Montomoli E. *Influenza vaccines: Evaluation of the safety profile*. Hum Vaccin Immunother 2018; 14(3): 657-670.
- ³⁹ Pileggi C, Lotito F, Bianco A, Nobile CG, Pavia M. *Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccine in immunocompromized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials*. BMC Infect Dis 2015; 15: 427.
- ⁴⁰ Seo YB, Lee J, Song JY, Choi HJ, Cheong HJ, Kim WJ. *Safety and immunogenicity of influenza vaccine among HIV-infected adults: Conventional vaccine vs. intradermal vaccine*. Hum Vaccin Immunother 2016; 12(2): 478-484.
- ⁴¹ Hakim H, Allison KJ, Van de Velde LA, Tang L, Sun Y, Flynn PM, et al. *Immunogenicity and safety of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine compared to standard-dose vaccine in children and young adults with cancer or HIV infection*. Vaccine 2016; 34(27): 3141-3148.
- ⁴² Seo YB, Baek JH, Lee J, Song JY, Lee JS, Cheong HJ, et al. *Long-Term Immunogenicity and Safety of a Conventional Influenza Vaccine in Patients with Type 2 Diabetes*. Clin Vaccine Immunol 2015; 22(11): 1160-1165.



- ⁴³ Lu Y, Jacobson DL, Ashworth LA, Grand RJ, Meyer AL, McNeal MM, et al. *Immune response to influenza vaccine in children with inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol 2009; 104(2): 444-453.
- ⁴⁴ Benchimol EI, Hawken S, Kwong JC, Wilson K. *Safety and utilization of influenza immunization in children with inflammatory bowel disease*. Pediatrics 2013; 131(6): e1811-1820.
- ⁴⁵ Branagan AR, Duffy E, Albrecht RA, Cooper DL, Seropian S, Parker TL, et al. *Clinical and Serologic Responses After a Two-dose Series of High-dose Influenza Vaccine in Plasma Cell Disorders: A Prospective, Single-arm Trial*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17(5): 296-304. e292.
- ⁴⁶ SMPC. *Vaxigrip Tetra*. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h117963_smpc.pdf.
- ⁴⁷ Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, Aydillo T, Gavalda J, Moreno A, et al. *Two Doses of Inactivated Influenza Vaccine Improve Immune Response in Solid Organ Transplant Recipients: Results of TRANSGRIPE 1-2, a Randomized Controlled Clinical Trial*. Clin Infect Dis 2017; 64(7): 829-838.
- ⁴⁸ Halasa NB, Savani BN, Asokan I, Kassim A, Simons R, Summers C, et al. *Randomized Double-Blind Study of the Safety and Immunogenicity of Standard-Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine versus High-Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients*. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(3): 528-535.
- ⁴⁹ Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. *Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Pulmonology 2021; 27(4):328-337.
- ⁵⁰ Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. *Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. Lancet Infect Dis 2020; 20(4): 425-434.
- ⁵¹ Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. *Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge*. Eur Respir J 2020; 55(6): 2001217
- ⁵² Fria-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, et al. *Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection*. Eur Respir J 2020; 56(2): 2001754.
- ⁵³ Gezondheidsraad. *Briefadvies Vaccinatie tegen seizoensgriep*. Den Haag, 2011; publicatienr. 2011/21.
- ⁵⁴ NHG. *NHG-Praktijkhandleiding Griepvaccinatie 2020*. <https://www.nhg.org/downloads/nhgsnpg-handleiding-influenzavaccinatie-update-2016>.
- ⁵⁵ Schwarze J, Openshaw P, Jha A, Del Giacco SR, Firinu D, Tsilochristou O, et al. *Influenza burden, prevention, and treatment in asthma-A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force*. Allergy 2018; 73(6): 1151-1181.
- ⁵⁶ Lee JJ, Bankhead C, Smith M, Kousoulis AA, Butler CC, Wang K. *Risk factors for influenza-related complications in children during the*



- 2009/10 pandemic: a UK primary care cohort study using linked routinely collected data.* Epidemiol Infect 2018; 146(7): 817-823.
- ⁵⁷ Goldstein E, Finelli L, O'Halloran A, Liu P, Karaca Z, Steiner CA, et al. *Hospitalizations Associated with Respiratory Syncytial Virus and Influenza in Children, Including Children Diagnosed with Asthma.* Epidemiology 2019; 30(6): 918-926.
- ⁵⁸ Hauge SH, Bakken IJ, de Blasio BF, Håberg SE. *Risk conditions in children hospitalized with influenza in Norway, 2017-2019.* BMC Infect Dis 2020; 20(1): 769.
- ⁵⁹ McLean HQ, Hanson KE, Foster AD, Olson SC, Kemble SK, Belongia EA. *Serious outcomes of medically attended, laboratory-confirmed influenza illness among school-aged children with and without asthma, 2007-2018.* Influenza Other Respir Viruses 2020; 14(2): 173-181.
- ⁶⁰ Cates CJ, Rowe BH. *Vaccines for preventing influenza in people with asthma.* Cochrane Database Syst Rev 2013; (2): CD000364.
- ⁶¹ Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, El Ferkh K, von Wissmann B, McMenamin J, et al. *Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Clin Infect Dis 2017; 65(8): 1388-1395.
- ⁶² Vrieze H, Jansen J, van de Laar L. *NHG-Praktijkhandleiding Griepvaccinatie 2020.* 2020.
- ⁶³ Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Thomas SM. *Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high- versus low- and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis.* Influenza Other Respir Viruses 2018; 12(1): 22-29.
- ⁶⁴ Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. *Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis.* Bmj 2013; 347: f5061.
- ⁶⁵ Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, et al. *Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004.* N Engl J Med 2005; 353(24): 2559-2567.
- ⁶⁶ Shang M, Blanton L, Brammer L, Olsen SJ, Fry AM. *Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2010-2016.* Pediatrics 2018; 141(4): e20172918.
- ⁶⁷ Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, Herrera G, Watson BM, Wheeler AB, et al. *Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection.* JAMA 2005; 294(17): 2188-2194.
- ⁶⁸ Burton C, Vaudry W, Moore D, Bettinger JA, Tran D, Halperin SA, et al. *Burden of seasonal influenza in children with neurodevelopmental conditions.* Pediatr Infect Dis J 2014; 33(7): 710-714.
- ⁶⁹ Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. *Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety.* BMC Med 2014; 12: 244.
- ⁷⁰ Chen CI, Kao PF, Wu MY, Fang YA, Miser JS, Liu JC, et al. *Influenza Vaccination is Associated with Lower Risk of Acute Coronary Syndrome*



- in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease*. Medicine (Baltimore) 2016; 95(5): e2588.
- ⁷¹ Ishigami J, Sang Y, Grams ME, Coresh J, Chang A, Matsushita K. *Effectiveness of Influenza Vaccination Among Older Adults Across Kidney Function: Pooled Analysis of 2005-2006 Through 2014-2015 Influenza Seasons*. Am J Kidney Dis 2020; 75(6): 887-896.
- ⁷² Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM, Agodoa LY, Abbott KC. *Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation*. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6(5): 1192-1197.
- ⁷³ Wang IK, Lin CL, Lin PC, Chang SN, Chou CY, Yen TH, et al. *Seasonal influenza vaccination is associated with reduced morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients*. Nephrol Dial Transplant 2016; 31(2): 269-274.
- ⁷⁴ van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, van de Kassteele J, Meijer A, van der Hoek W, et al. *Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons*. J Infect Dis 2012; 206(5): 628-639.
- ⁷⁵ McDonald SA, van Wijhe M, van Asten L, van der Hoek W, Wallinga J. *Years of Life Lost Due to Influenza-Attributable Mortality in Older Adults in the Netherlands: A Competing-Risks Approach*. Am J Epidemiol 2018; 187(8): 1791-1798.
- ⁷⁶ Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. *Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection*. N Engl J Med 2018; 378(4): 345-353.
- ⁷⁷ Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, et al. *Vaccines for preventing influenza in the elderly*. Cochrane Database Syst Rev 2018; 2: Cd004876.
- ⁷⁸ McDonald SA, van Asten L, van der Hoek W, Donker GA, Wallinga J. *The impact of national vaccination policy changes on influenza incidence in the Netherlands*. Influenza Other Respir Viruses 2016; 10(2): 76-85.
- ⁷⁹ Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, et al. *Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations*. Clin Infect Dis 2002; 35(4): 370-377.
- ⁸⁰ Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Leveque A, Moren A, Sullivan SG. *Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies*. J Infect 2017; 75(5): 381-394.
- ⁸¹ Rondy M, Kissling E, Emborg HD, Gherasim A, Pebody R, Trebbien R, et al. *Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness combined results from five European studies*. Euro Surveill 2018; 23(9): 1-10.
- ⁸² De Boer PT, Backer JA, McDonald SA, Wallinga J. *Cost-effectiveness of the seasonal influenza vaccination programme for older adults and clinical risk groups in the Netherlands*. Manuscript in preparation 2021.



- ⁸³ Gezondheidsraad. Gezondheidsraad. *Vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken* Den Haag, 2018; publicatienr. 2018/05.
- ⁸⁴ Gezondheidsraad. *COVID-19 en vaccinatie tegen pneumokokken* Den Haag, 2020; publicatie nr. 2020/04.
- ⁸⁵ Gezondheidsraad. *COVID-19 en vaccinatie tegen pneumokokken (2)*. Den Haag, 2020; publicatie nr. 2020/28.
- ⁸⁶ Nlivel. *Monitor Vaccinatiegraad Nationaal Programma Grieppreventie 2019*. <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-11/Monitor%20Vaccinatiegraad%20Nationaal%20Programma%20Grieppreventie%202019.pdf>
- ⁸⁷ Rondy M, Puig-Barbera J, Launay O, Duval X, Castilla J, Guevara M, et al. *2011-12 seasonal influenza vaccines effectiveness against confirmed A(H3N2) influenza hospitalisation: pooled analysis from a European network of hospitals. A pilot study*. PLoS One 2013; 8(4): e59681.
- ⁸⁸ Rondy M, Launay O, Puig-Barbera J, Gefenaite G, Castilla J, de Gaetano Donati K, et al. *2012/13 influenza vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B: estimates from a European network of hospitals*. Euro Surveill 2015; 20(2).
- ⁸⁹ Rondy M, Castilla J, Launay O, Costanzo S, Ezpeleta C, Galtier F, et al. *Moderate influenza vaccine effectiveness against hospitalisation with A(H3N2) and A(H1N1) influenza in 2013-14: Results from the InNHOVE network*. Hum Vaccin Immunother 2016; 12(5): 1217-1224.
- ⁹⁰ Rondy M, Gherasim A, Casado I, Launay O, Rizzo C, Pitigoi D, et al. *Low 2016/17 season vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H3N2) among elderly: awareness warranted for 2017/18 season*. Euro Surveill 2017; 22(41).
- ⁹¹ Rose AMC, Kissling E, Gherasim A, Casado I, Bella A, Launay O, et al. *Vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) and B among laboratory-confirmed, hospitalised older adults, Europe, 2017-18: A season of B lineage mismatched to the trivalent vaccine*. Influenza Other Respir Viruses 2020; 14(3): 302-310.
- ⁹² Zhao X, Gang X, He G, Li Z, Lv Y, Han Q, et al. *Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 595109.
- ⁹³ Moser JS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernandez AA, Gu W, Hunsberger S, Galan-Herrera JF, et al. *Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses*. Influenza Other Respir Viruses 2019; 13(1): 3-9.
- ⁹⁴ Bonmarin I, Belchior E, Bergounioux J, Brun-Buisson C, Megarbane B, Chappert JL, et al. *Intensive care unit surveillance of influenza infection in France: the 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons*. Euro Surveill 2015; 20(46).
- ⁹⁵ Segaloff HE, Evans R, Arshad S, Zervos MJ, Archer C, Kaye KS, et al. *The impact of obesity and timely antiviral administration on severe*



- influenza outcomes among hospitalized adults*. J Med Virol 2018; 90(2): 212-218.
- ⁹⁶ Atamna A, Daskal R, Babich T, Ayada G, Ben-Zvi H, Elis A, et al. *The impact of obesity on seasonal influenza: a single-center, retrospective study conducted in Israel*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2021: 1-6.
- ⁹⁷ Braun ES, Crawford FW, Desai MM, Meek J, Kirley PD, Miller L, et al. *Obesity not associated with severity among hospitalized adults with seasonal influenza virus infection*. Infection 2015; 43(5): 569-575.
- ⁹⁸ Fezeu L, Julia C, Henegar A, Bitu J, Hu FB, Grobbee DE, et al. *Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis*. Obes Rev 2011; 12(8): 653-659.
- ⁹⁹ Rojas-Osornio SA, Cruz-Hernandez TR, Drago-Serrano ME, Campos-Rodriguez R. *Immunity to influenza: Impact of obesity*. Obes Res Clin Pract 2019; 13(5): 419-429.
- ¹⁰⁰ Green WD, Beck MA. *Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus*. Ann Am Thorac Soc 2017; 14(Supplement_5): S406-S409.
- ¹⁰¹ Gutiérrez-González E, Cantero-Escribano JM, Redondo-Bravo L, San Juan-Sanz I, Robustillo-Rodela A, Cendejas-Bueno E, et al. *Effect of vaccination, comorbidities and age on mortality and severe disease associated with influenza during the season 2016-2017 in a Spanish tertiary hospital*. J Infect Public Health 2019; 12(4): 486-491.
- ¹⁰² Pawelka E, Karolyi M, Daller S, Kaczmarek C, Laferl H, Niculescu I, et al. *Influenza virus infection: an approach to identify predictors for in-hospital and 90-day mortality from patients in Vienna during the season 2017/18*. Infection 2020; 48(1): 51-56.
- ¹⁰³ Vinogradova Y, Hippisley-Cox J, Coupland C. *Identification of new risk factors for pneumonia: population-based case-control study*. Br J Gen Pract 2009; 59(567): e329-338.
- ¹⁰⁴ Jackler RK, Luxford WM, House WF. *Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis*. Laryngoscope 1987; 97(3 Pt 2 Suppl 40): 2-14.
- ¹⁰⁵ Papsin BC. *Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy*. Laryngoscope 2005; 115(1 Pt 2 Suppl 106): 1-26.
- ¹⁰⁶ Kim LS, Jeong SW, Huh MJ, Park YD. *Cochlear implantation in children with inner ear malformations*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2006; 115(3): 205-214.
- ¹⁰⁷ Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, Chamany S, Mann EA, Biernath KR, et al. *Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants*. N Engl J Med 2003; 349(5): 435-445.
- ¹⁰⁸ Arnold W, Bredberg G, Gstottner W, Helms J, Hildmann H, Kiratzidis T, et al. *Meningitis following cochlear implantation: pathomechanisms, clinical symptoms, conservative and surgical treatments*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2002; 64(6): 382-389.



- ¹⁰⁹ Wei BP, Robins-Browne RM, Shepherd RK, Clark GM, O'Leary SJ. *Can we prevent cochlear implant recipients from developing pneumococcal meningitis?* Clin Infect Dis 2008; 46(1): e1-7.
- ¹¹⁰ Friesema IH, Koppeschaar CE, Donker GA, Dijkstra F, van Noort SP, Smalenburg R, et al. *Internet-based monitoring of influenza-like illness in the general population: experience of five influenza seasons in The Netherlands.* Vaccine 2009; 27(45): 6353-6357.
- ¹¹¹ Fraaij PL, Heikkinen T. *Seasonal influenza: the burden of disease in children.* Vaccine 2011; 29(43): 7524-7528.
- ¹¹² Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpää R, Vuorinen T, et al. *Burden of influenza in children in the community.* J Infect Dis 2004; 190(8): 1369-1373.
- ¹¹³ Esposito S, Cantarutti L, Molteni CG, Daleno C, Scala A, Tagliabue C, et al. *Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community.* J Infect 2011; 62(5): 379-387.
- ¹¹⁴ Scholz S, Damm O, Schneider U, Ultsch B, Wichmann O, Greiner W. *Epidemiology and cost of seasonal influenza in Germany - a claims data analysis.* BMC Public Health 2019; 19(1): 1090.
- ¹¹⁵ Reukers D, van Asten L, Brandsema P, Dijkstra F, Donker G, Dam-Deisz W, et al. *Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections: Winter 2017/2018.* RIVM, 2018. <http://hdl.handle.net/10029/622145>. Geraadpleegd: 2018-09-09.
- ¹¹⁶ Reukers D, van Asten L, Brandsema P, Dijkstra F, Donker G, van Gageldonk-Lafeber A, et al. *Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2018/2019.* Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2020. <http://hdl.handle.net/10029/623227>. Geraadpleegd: 2019-09-09.
- ¹¹⁷ Reukers DFM, van Asten L, Brandsema PS, Dijkstra F, Hendriksen JMT, van der Hoek W, et al. *Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2019/2020.* Bilthoven: RIVM, 2021. <https://www.rivm.nl/publicaties/annual-report-surveillance-of-influenza-and-other-respiratory-infections-in-0>.
- ¹¹⁸ Hauge SH, Bakken IJ, de Blasio BF, Haberg SE. *Burden of medically attended influenza in Norway 2008-2017.* Influenza Other Respir Viruses 2019; 13(3): 240-247.
- ¹¹⁹ Bennet R, Hamrin J, Wirgart BZ, Ostlund MR, Ortqvist A, Eriksson M. *Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden 1998-2014.* Vaccine 2016; 34(28): 3298-3302.
- ¹²⁰ Oliva J, Delgado-Sanz C, Larrauri A. *Estimating the burden of seasonal influenza in Spain from surveillance of mild and severe influenza disease, 2010-2016.* Influenza Other Respir Viruses 2018; 12(1): 161-170.
- ¹²¹ Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, Ruuskanen O, Heikkinen T. *Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland: a 16-year study.* Pediatr Infect Dis J 2011; 30(2): e24-28.



- ¹²² Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. *Vaccines for preventing influenza in healthy children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; (2).
- ¹²³ Claeys C, Zaman K, Dbaibo G, Li P, Izu A, Kosalaraksa P, et al. *Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6-35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons*. Lancet Child Adolesc Health 2018; 2(5): 338-349.
- ¹²⁴ Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, et al. *Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres*. Vaccine 2019; 37(13): 1876-1884.
- ¹²⁵ Rolfes MA, Goswami D, Sharmeen AT, Yeasmin S, Parvin N, Nahar K, et al. *Efficacy of trivalent influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza among young children in a randomized trial in Bangladesh*. Vaccine 2017; 35(50): 6967-6976.
- ¹²⁶ Thangarajah D, Malo JA, Field E, Andrews R, Ware RS, Lambert SB. *Effectiveness of quadrivalent influenza vaccination in the first year of a funded childhood program in Queensland, Australia, 2018*. Vaccine 2021; 39(4): 729-737.
- ¹²⁷ Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Dapaah-Afriyie C, van Aalst R, Chit A, et al. *Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis*. Vaccine 2020; 38(14): 2893-2903.
- ¹²⁸ Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, Santibanez TA, O'Halloran A, Lu PJ, et al. *Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010-2014*. Pediatrics 2017; 139(5): e20164244.
- ¹²⁹ Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. *Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; (10).
- ¹³⁰ Caspard H, Mallory RM, Yu J, Ambrose CS. *Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015-2016: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Open Forum Infect Dis 2017; 4(3): ofx111.
- ¹³¹ Chung JR, Flannery B, Ambrose CS, Begue RE, Caspard H, DeMarcus L, et al. *Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness*. Pediatrics 2019; 143(2): e20182094.
- ¹³² Doyle JD, Chung JR, Kim SS, Gaglani M, Raiyani C, Zimmerman RK, et al. *Interim Estimates of 2018-19 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States, February 2019*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68(6): 135-139.
- ¹³³ Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, Phillips CH, Benoit J, Monto AS, et al. *Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015-2016 Season*. N Engl J Med 2017; 377(6): 534-543.
- ¹³⁴ Valdin HL, Begue RE. *Influenza vaccines effectiveness 2013-14 through 2015-16, a test-negative study in children*. Vaccine 2017; 35(33): 4088-4093.



- ¹³⁵ Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, et al. *Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results*. Euro Surveill 2016; 21(38).
- ¹³⁶ Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Biccler J, Díez Domingo J, Nohynek H, et al. *Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19*. Vaccine 2020; 38(41): 6455-6463.
- ¹³⁷ Ferdinands JM, Olsho LE, Agan AA, Bhat N, Sullivan RM, Hall M, et al. *Effectiveness of influenza vaccine against life-threatening RT-PCR-confirmed influenza illness in US children, 2010-2012*. J Infect Dis 2014; 210(5): 674-683.
- ¹³⁸ Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, King C, Chiu C, Isaacs D, et al. *Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy*. Clin Infect Dis 2017; 65(5): 719-728.
- ¹³⁹ Pebody RG, Sinnathamby MA, Warburton F, Andrews N, Boddington NL, Zhao H, et al. *Uptake and impact of vaccinating primary school-age children against influenza: experiences of a live attenuated influenza vaccine programme, England, 2015/16*. Euro Surveill 2018; 23(25).
- ¹⁴⁰ Backer JA, van Boven M, van der Hoek W, Wallinga J. *Vaccinating children against influenza increases variability in epidemic size*. Epidemics 2019; 26: 95-103.
- ¹⁴¹ Haber P, Moro PL, Lewis P, Woo EJ, Jankosky C, Cano M. *Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 1, 2013-May 31, 2015*. Vaccine 2016; 34(22): 2507-2512.
- ¹⁴² Rodriguez Weber MA, Claeys C, Aranza Doniz C, Feng Y, Innis BL, Jain VK, et al. *Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccines in children 18-47 months of age*. Pediatr Infect Dis J 2014; 33(12): 1262-1269.
- ¹⁴³ Montomoli E, Torelli A, Manini I, Gianhecchi E. *Immunogenicity and Safety of the New Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Vaxigrip Tetra: Preliminary Results in Children ≥ 6 Months and Older Adults*. Vaccines (Basel) 2018; 6(1): 14.
- ¹⁴⁴ France EK, Glanz JM, Xu S, Davis RL, Black SB, Shinefield HR, et al. *Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158(11): 1031-1036.
- ¹⁴⁵ Li-Kim-Moy J, Yin JK, Rashid H, Khandaker G, King C, Wood N, et al. *Systematic review of fever, febrile convulsions and serious adverse events following administration of inactivated trivalent influenza vaccines in children*. Euro Surveill 2015; 20(24).
- ¹⁴⁶ SMPC. *Fluarix Tetra*. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h122632_smpc.pdf.



- ¹⁴⁷ SMPC. *Influvac Tetra*. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h119816_smpc.pdf.
- ¹⁴⁸ SMPC. *Fluenz Tetra*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_nl.pdf.
- ¹⁴⁹ McNaughton R, Lynn E, Osborne V, Coughtrie A, Layton D, Shakir S. *Safety of Intranasal Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (QLAIV) in Children and Adolescents: A Pilot Prospective Cohort Study in England*. *Drug Saf* 2016; 39(4): 323-333.
- ¹⁵⁰ Rudenko LG, Lonskaya NI, Klimov AI, Vasilieva RI, Ramirez A. *Clinical and epidemiological evaluation of a live, cold-adapted influenza vaccine for 3-14-year-olds*. *Bull World Health Organ* 1996; 74(1): 77-84.
- ¹⁵¹ Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, et al. *Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children*. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(7): 745-751.
- ¹⁵² Kamps BS, Hoffman C, Preiser W. *Influenzareport 2006*.
- ¹⁵³ Bodewes R, Fraaij PL, Geelhoed-Mieras MM, van Baalen CA, Tiddens HA, van Rossum AM, et al. *Annual vaccination against influenza virus hampers development of virus-specific CD8(+) T cell immunity in children*. *J Virol* 2011; 85(22): 11995-12000.
- ¹⁵⁴ Bodewes R, Kreijtz JH, Baas C, Geelhoed-Mieras MM, de Mutsert G, van Amerongen G, et al. *Vaccination against human influenza A/H3N2 virus prevents the induction of heterosubtypic immunity against lethal infection with avian influenza A/H5N1 virus*. *PLoS One* 2009; 4(5): e5538.
- ¹⁵⁵ Bodewes R, Kreijtz JH, Hillaire ML, Geelhoed-Mieras MM, Fouchier RA, Osterhaus AD, et al. *Vaccination with whole inactivated virus vaccine affects the induction of heterosubtypic immunity against influenza virus A/H5N1 and immunodominance of virus-specific CD8+ T-cell responses in mice*. *J Gen Virol* 2010; 91(Pt 7): 1743-1753.
- ¹⁵⁶ Bodewes R, Kreijtz JH, Geelhoed-Mieras MM, van Amerongen G, Verburgh RJ, van Trierum SE, et al. *Vaccination against seasonal influenza A/H3N2 virus reduces the induction of heterosubtypic immunity against influenza A/H5N1 virus infection in ferrets*. *J Virol* 2011; 85(6): 2695-2702.
- ¹⁵⁷ de Boer PT, Backer JA, van Hoek AJ, Wallinga J. *Vaccinating children against influenza: overall cost-effective with potential for undesirable outcomes*. *BMC Med* 2020; 18(1): 11.
- ¹⁵⁸ de Boer PT, Nagy L, Dolk FCK, Wilschut JC, Pitman R, Postma MJ. *Cost-Effectiveness of Pediatric Influenza Vaccination in The Netherlands*. *Value Health* 2021; 24(1): 19-31.
- ¹⁵⁹ Damm O, Eichner M, Rose MA, Knuf M, Wutzler P, Liese JG, et al. *Public health impact and cost-effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccination of children in Germany*. *Eur J Health Econ* 2015; 16(5): 471-488.
- ¹⁶⁰ Scholz SM, Weidemann F, Damm O, Ultsch B, Greiner W, Wichmann O. *Cost-Effectiveness of Routine Childhood Vaccination Against Seasonal Influenza in Germany*. *Value Health* 2021; 24(1): 32-40.



- ¹⁶¹ Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. *Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model*. Vaccine 2013; 31(6): 927-942.
- ¹⁶² Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. *Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study*. BMC Med 2015; 13: 236.
- ¹⁶³ Thorrington D, Jit M, Eames K. *Targeted vaccination in healthy school children - Can primary school vaccination alone control influenza?* Vaccine 2015; 33(41): 5415-5424.
- ¹⁶⁴ Wenzel NS, Atkins KE, van Leeuwen E, Halloran ME, Baguelin M. *Cost-effectiveness of live-attenuated influenza vaccination among school-age children*. Vaccine 2021; 39(2): 447-456.
- ¹⁶⁵ Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, Van Kerckhove K, et al. *Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? Part II: Cost-effectiveness analysis - Synthesis*. 2013. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_204Cs_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf.
- ¹⁶⁶ van Lier A, Ferreira JA, Mollema L, Sanders EAM, de Melker HE. *Intention to vaccinate universally against varicella, rotavirus gastroenteritis, meningococcal B disease and seasonal influenza among parents in the Netherlands: an internet survey*. BMC Res Notes 2017; 10(1): 672.
- ¹⁶⁷ PHE. *Seasonal influenza vaccine uptake in children of primary school age - Winter season 2019 to 2020*. 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/894772/Childhood_flu_annual_report_2019_20.pdf.
- ¹⁶⁸ THL. *Vaccination registry: Seasonal influenza vaccination coverage for children aged 6 months - 6 years*. https://sampo.thl.fi/pivot/prod/en/vaccreg/influcovinfant/fact_influcovinfant?row=hcc2019-384939&column=agesiv-394994.394982.&filter=influseason-394977&filter=influvaccine-394996.
- ¹⁶⁹ WHO. *Vaccines against influenza. WHO position paper*. Weekly epidemiological record, 2012. <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>
- ¹⁷⁰ Gezondheidsraad. *Briefadvies Vaccinatie tegen pandemische influenza A/H1N1 2009: doelgroepen en prioritering (2)*. Den Haag, 2009; publicatienr. 2009/12.
- ¹⁷¹ Gezondheidsraad. *Vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep 2010-2011*. Den Haag, 2010; publicatienr. 2010/14.
- ¹⁷² Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. *Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies*. Vaccine 2017; 35(4): 521-528.
- ¹⁷³ Mertz D, Lo CK, Lytvyn L, Ortiz JR, Loeb M, Flurisk I. *Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis*. BMC Infect Dis 2019; 19(1): 683.



- ¹⁷⁴ Puig-Barbera J, Natividad-Sancho A, Trushakova S, Sominina A, Pisareva M, Ciblak MA, et al. *Epidemiology of Hospital Admissions with Influenza during the 2013/2014 Northern Hemisphere Influenza Season: Results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network*. PLoS One 2016; 11(5): e0154970.
- ¹⁷⁵ Mazagatos C, Delgado-Sanz C, Oliva J, Gherasim A, Larrauri A. *Exploring the risk of severe outcomes and the role of seasonal influenza vaccination in pregnant women hospitalized with confirmed influenza, Spain, 2010/11-2015/16*. PLoS One 2018; 13(8): e0200934.
- ¹⁷⁶ Fell DB, Savitz DA, Kramer MS, Gessner BD, Katz MA, Knight M, et al. *Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies*. Bjog 2017; 124(1): 48-59.
- ¹⁷⁷ Laake I, Tunheim G, Robertson AH, Hungnes O, Waalen K, Haberg SE, et al. *Risk of pregnancy complications and adverse birth outcomes after maternal A(H1N1)pdm09 influenza: a Norwegian population-based cohort study*. BMC Infect Dis 2018; 18(1): 525.
- ¹⁷⁸ Newsome K, Alverson CJ, Williams J, McIntyre AF, Fine AD, Wasserman C, et al. *Outcomes of infants born to women with influenza A(H1N1)pdm09*. Birth Defects Res 2019; 111(2): 88-95.
- ¹⁷⁹ Regan AK, Feldman BS, Azziz-Baumgartner E, Naleway AL, Williams J, Wyant BE, et al. *An international cohort study of birth outcomes associated with hospitalized acute respiratory infection during pregnancy*. J Infect 2020; 81(1): 48-56.
- ¹⁸⁰ Gunnes N, Gjessing HK, Bakken IJ, Ghaderi S, Gran JM, Hungnes O, et al. *Seasonal and pandemic influenza during pregnancy and risk of fetal death: A Norwegian registry-based cohort study*. Eur J Epidemiol 2020; 35(4): 371-379.
- ¹⁸¹ Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. *Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2011; 378(9807): 1917-1930.
- ¹⁸² Fell DB, Johnson J, Mor Z, Katz MA, Skidmore B, Neuzil KM, et al. *Incidence of laboratory-confirmed influenza disease among infants under 6 months of age: a systematic review*. BMJ Open 2017; 7(9): e016526.
- ¹⁸³ Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, et al. *Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants*. N Engl J Med 2014; 371(10): 918-931.
- ¹⁸⁴ Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, Teguede I, Pasetti MF, Kodio M, et al. *Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial*. Lancet Infect Dis 2016; 16(9): 1026-1035.
- ¹⁸⁵ Steinhoff MC, Katz J, Englund JA, Khatry SK, Shrestha L, Kuypers J, et al. *Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet Infect Dis 2017; 17(9): 981-989.



- ¹⁸⁶ Omer SB, Clark DR, Madhi SA, Tapia MD, Nunes MC, Cutland CL, et al. *Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomised controlled trials*. Lancet Respir Med 2020; 8(6): 597-608.
- ¹⁸⁷ Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. *Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants*. N Engl J Med 2008; 359(15): 1555-1564.
- ¹⁸⁸ Getahun D, Fassett MJ, Peltier MR, Takhar HS, Shaw SF, Im TM, et al. *Association between seasonal influenza vaccination with pre- and postnatal outcomes*. Vaccine 2019; 37(13): 1785-1791.
- ¹⁸⁹ Maltezou HC, Asimakopoulos G, Stavrou S, Daskalakis G, Koutroumanis P, Sindos M, et al. *Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in pregnant women and infants, 2018-2019*. Vaccine 2020; 38(29): 4625-4631.
- ¹⁹⁰ Thompson MG, Kwong JC, Regan AK, Katz MA, Drews SJ, Azziz-Baumgartner E, et al. *Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza-associated Hospitalizations During Pregnancy: A Multi-country Retrospective Test Negative Design Study, 2010-2016*. Clin Infect Dis 2018: 1444-1453.
- ¹⁹¹ Giles ML, Krishnaswamy S, Macartney K, Cheng A. *The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy for birth outcomes: a systematic review*. Hum Vaccin Immunother 2019; 15(3): 687-699.
- ¹⁹² Jeong S, Jang EJ, Jo J, Jang S. *Effects of maternal influenza vaccination on adverse birth outcomes: A systematic review and Bayesian meta-analysis*. PLoS One 2019; 14(8): e0220910.
- ¹⁹³ Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, El Arifeen S, Raqib R, Dodd C, et al. *Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial*. Cmaj 2012; 184(6): 645-653.
- ¹⁹⁴ Nunes MC, Madhi SA. *Influenza vaccination during pregnancy for prevention of influenza confirmed illness in the infants: A systematic review and meta-analysis*. Hum Vaccin Immunother 2018; 14(3): 758-766.
- ¹⁹⁵ Jarvis JR, Dorey RB, Warricker FDM, Alwan NA, Jones CE. *The effectiveness of influenza vaccination in pregnancy in relation to child health outcomes: Systematic review and meta-analysis*. Vaccine 2020; 38(7): 1601-1613.
- ¹⁹⁶ Regan AK, de Klerk N, Moore HC, Omer SB, Shellam G, Effler PV. *Effect of Maternal Influenza Vaccination on Hospitalization for Respiratory Infections in Newborns: A Retrospective Cohort Study*. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(10): 1097-1103.
- ¹⁹⁷ Regan AK, Tracey L, Blyth CC, Mak DB, Richmond PC, Shellam G, et al. *A prospective cohort study comparing the reactogenicity of trivalent influenza vaccine in pregnant and non-pregnant women*. BMC Pregnancy Childbirth 2015; 15: 61.
- ¹⁹⁸ Regan AK, Tracey LE, Blyth CC, Richmond PC, Effler PV. *A prospective cohort study assessing the reactogenicity of pertussis and*



- influenza vaccines administered during pregnancy*. Vaccine 2016; 34(20): 2299-2304.
- ¹⁹⁹ Asavapiriyant S, Kittikraisak W, Suntarattiwong P, Ditsungnoen D, Kaoiean S, Phadungkiatwatana P, et al. *Tolerability of trivalent inactivated influenza vaccine among pregnant women, 2015*. BMC Pregnancy Childbirth 2018; 18(1): 110.
- ²⁰⁰ Munoz FM, Patel SM, Jackson LA, Swamy GK, Edwards KM, Frey SE, et al. *Safety and immunogenicity of three seasonal inactivated influenza vaccines among pregnant women and antibody persistence in their infants*. Vaccine 2020; 38(33): 5355-5363.
- ²⁰¹ Fell DB, Platt RW, Lanes A, Wilson K, Kaufman JS, Basso O, et al. *Fetal death and preterm birth associated with maternal influenza vaccination: systematic review*. Bjog 2015; 122(1): 17-26.
- ²⁰² Chambers CD, Johnson D, Xu R, Luo Y, Louik C, Mitchell AA, et al. *Risks and safety of pandemic H1N1 influenza vaccine in pregnancy: birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants*. Vaccine 2013; 31(44): 5026-5032.
- ²⁰³ van der Maas N, Dijs-Elsinga J, Kemmeren J, van Lier A, Knol M, de Melker H. *Safety of vaccination against influenza A (H1N1) during pregnancy in the Netherlands: results on pregnancy outcomes and infant's health: cross-sectional linkage study*. Bjog 2016; 123(5): 709-717.
- ²⁰⁴ Hviid A, Svanstrom H, Molgaard-Nielsen D, Lambach P. *Association Between Pandemic Influenza A(H1N1) Vaccination in Pregnancy and Early Childhood Morbidity in Offspring*. JAMA Pediatr 2017; 171(3): 239-248.
- ²⁰⁵ Peppia M, Thomas SL, Minassian C, Walker JL, McDonald HI, Andrews NJ, et al. *Seasonal influenza vaccination during pregnancy and the risk of major congenital malformations in live-born infants: A 2010-2016 historical cohort study*. Clin Infect Dis 2020.
- ²⁰⁶ Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen kinkhoest: doel en strategie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015.
- ²⁰⁷ Jit M, Cromer D, Baguelin M, Stowe J, Andrews N, Miller E. *The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales*. Vaccine 2010; 29(1): 115-122.
- ²⁰⁸ Blommaert A, Bilcke J, Vandendijck Y, Hanquet G, Hens N, Beutels P. *Cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination in pregnant women, health care workers and persons with underlying illnesses in Belgium*. Vaccine 2014; 32(46): 6075-6083.
- ²⁰⁹ van Lier A, Steens A, Ferreira JA, van der Maas NA, de Melker HE. *Acceptance of vaccination during pregnancy: experience with 2009 influenza A (H1N1) in the Netherlands*. Vaccine 2012; 30(18): 2892-2899.
- ²¹⁰ Cunningham W, Geard N, Fielding JE, Braat S, Madhi SA, Nunes MC, et al. *Optimal timing of influenza vaccine during pregnancy: A systematic review and meta-analysis*. Influenza Other Respir Viruses 2019; 13(5): 438-452.



- ²¹¹ Rots NVdM, N.; Van Vliet, H.; Antonise-Kamp, L. *Timing van vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap*. Bilthoven: RIVM; 2019.



Commissie en geraadpleegde deskundigen

Samenstelling Commissie Vaccinaties voor het advies Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling 2021

- prof. dr. ir. G.A. Zielhuis, emeritus hoogleraar epidemiologie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam *(tot februari 2020)*
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof dr. J. Berkhof, hoogleraar epidemiologie en biostatistiek, Amsterdam UMC
- dr. N.G. Hartwig, kinderarts-infectioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Maastricht UMC, GGD Zuid-Limburg
- dr. J.A.R. van den Hoek, reizigersgeneeskundige en gepensioneerd arts-infectieziektebestrijding, Amsterdam
- dr. F.J. Meijman, universitair hoofddocent afdeling huisartsgeneeskunde & ouderengeneeskunde, Amsterdam UMC
- dr. R.H.M. Pierik, universitair hoofddocent rechtsfilosofie, Universiteit van Amsterdam
- dr. S. Schoenmakers, gynaecoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. A. Simon, internist-infectioloog, afdeling interne Geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen
- drs. E. Vlaanderen, arts maatschappij en gezondheid, GGD Hollands Noorden, Alkmaar

Structureel geraadpleegde deskundigen^a

- prof. dr. S.E. Geerlings, hoogleraar interne geneeskunde, Amsterdam UMC-UvA, Amsterdam, structureel geraadpleegd deskundige *(tot 26 november 2020)*
- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Waarnemers^a

- drs. M. Carpay, RIVM, Bilthoven
- E. van Daalen, MSc., VWS, Den Haag
- S. Knies, PhD, Zorginstituut Nederland, Diemen
- dr. J.M. van der Waal, Zorginstituut Nederland, Diemen
- prof. dr. ir. T. Smid, Amsterdam UMC
- dr. T.G.J. van Rossum, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht *(tot 25 maart 2021)*
- Dr. S. Gevers, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht *(vanaf 25 maart 2021)*
- drs. J.A. van Vliet, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven *(tot 25 maart 2021)*
- Drs. J.M. Hament, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven *(vanaf 25 maart 2021)*

^a Geraadpleegde deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegde deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.



Incidenteel geraadpleegde deskundigen^a

- dr. M.M.A. de Lange, RIVM, Bilthoven
- dr. W. van der Hoek, RIVM, Bilthoven
- dr. N.A.T. van der Maas, RIVM, Bilthoven
- dr. R.D. de Vries, afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam

Secretarissen:

- dr. R. Hofman, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. K. Groeneveld, Gezondheidsraad, Den Haag

^a Geraadpleegde deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegde deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling 2021.

Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/39.

Auteursrecht voorbehouden

