



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Uw kenmerk : -
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Bijlagen : -
Datum : 28 september 2011

Geachte minister,

Al meer dan 500 (en mogelijk zelfs langer dan 1000) jaar veroorzaakt het griepvirus (influenza) ziekte en sterfte onder mensen. De omvang en de ernst van epidemieën en pandemieën varieert sterk, maar enkele kenmerken van griep zijn opmerkelijk constant over de tijd.¹ Het acute ziektebeeld geneest meestal na ongeveer een week, maar soms ontstaan complicaties die tot de dood kunnen voeren.

Waar mogelijk biedt de overheid kwetsbare groepen binnen de bevolking bescherming tegen griep. Vaccins op basis van het gedode hele influenzavirus zijn beschikbaar sinds 1945, eiwitvaccins sinds 1973. De Wereldgezondheidsorganisatie WHO beveelt griepvaccinatie voor bepaalde medische risicogroepen aan sinds 1958. Al lange tijd bestaat in Nederland gericht beleid voor het aanbieden en toedienen van vaccinatie aan mensen die bij griep een verhoogd risico lopen op het krijgen van complicaties, bijvoorbeeld ouderen en patiënten met een chronische stoornis van de hart- of longfunctie. In 2003 publiceerde het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) de resultaten van de PRISMA-studie, een onderzoek naar de kosteneffectiviteit en doelmatigheid van het Nationaal Programma Grieppreventie (NPG).^{2,3} Hoofdconclusie was dat het NPG een succesvol preventieprogramma is, met grote positieve gezondheidseffecten. Ook in ander Nederlands onderzoek is de waarde van griepvaccinatie bevestigd.⁴

Ten tijde van de pandemie van influenza A/H1N1 2009 bracht de Gezondheidsraad verscheidene adviezen uit over vaccinatie tegen dit pandemische influenzavirus. In een binnenkort te publiceren evaluerend advies blikt de raad terug op die bijzondere situatie. In de nasleep van die pandemie hebben sommigen de effectiviteit van vaccinatie tegen seizoensgriep ter discussie gesteld. Op uw mondeling verzoek vat ik daarom de overwegingen van de Gezondheidsraad bij de aanbevelingen voor deze vaccinatie nogmaals samen.



Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 2
Datum : 28 september 2011

Hieronder geef ik in deel I een overzicht van eerdere adviezen van de Gezondheidsraad over griepvaccinatie, in deel II een overzicht van *systematic reviews* van de Cochrane Collaboration op dit terrein, en in deel III mijn overwegingen en advies.

I. Eerdere adviezen van de Gezondheidsraad over griepvaccinatie

De Gezondheidsraad adviseerde voor het eerst over griepvaccinatie van personen uit medische risicogroepen in 1959. In 1978 kreeg de advisering over griepvaccinatie een meer structurele basis met de instelling van de commissie Influenzavaccinatie, die in 1978, 1979 en tussen 1981 en 1998 jaarlijks adviseerde over de samenstelling van het vaccin en doelgroepen van de vaccinatie.

In het advies *Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling* (2007) hield de raad de bestaande aanbevelingen voor doelgroepen tegen het licht en ging na of het aanbeveling zou verdienen nieuwe doelgroepen toe te voegen, dan wel of de vaccinatie van bepaalde bestaande doelgroepen beëindigd zou kunnen worden.⁵ Dat advies is hieronder als vertrekpunt genomen voor een overzicht van de wetenschappelijke gegevens en de aanbevelingen van de raad.

Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling (2007)

Beoordelingskader

Bij de heroverweging van de doelgroepen van de griepvaccinatie in 2007 heeft de Gezondheidsraad gebruik gemaakt van het beoordelingskader voor opname van een vaccinatie in een publiek programma dat gepubliceerd is in het advies *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma; naar een programma voor alle leeftijden* (2007). Zeven criteria maken systematische bespreking mogelijk van argumenten voor of tegen opname van specifieke vaccinaties. De criteria zijn geformuleerd met het oog op het beschermen van de gehele bevolking en van groepen daarbinnen waarbij bescherming prioriteit heeft (risicogroepen). Elk criterium behoeft een gedegen beoordeling van de wetenschappelijke literatuur en de daaruit voortvloeiende argumenten.

De bewijskracht van wetenschappelijke gegevens, bijvoorbeeld over de effectiviteit (criterium 2) en de veiligheid (criterium 3), kan geclassificeerd worden op basis van het type en de kwaliteit van het verrichte onderzoek. Gerandomiseerd en (placebo)gecontroleerd onderzoek (*randomized controlled trial*, RCT) heeft de hoogste bewijskracht, maar is niet altijd mogelijk en gegevens van dergelijk onderzoek zijn mede daarom niet altijd beschikbaar. Niet-gerandomiseerd, observationeel onderzoek kan belangrijke en relevante kennis opleveren, maar men moet daarbij



Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 3
Datum : 28 september 2011

altijd bedacht zijn op mogelijke vertekening. De Gezondheidsraad baseert zijn aanbevelingen op de beschikbare wetenschappelijke gegevens; bewijskracht en beperkingen van het beschikbare onderzoek maken onderdeel uit van de overwegingen.

De Gezondheidsraad heeft het genoemde kader en de bijbehorende criteria gebruikt om te beoordelen of er doelgroepen aan het NPG zouden moeten worden toegevoegd dan wel of de vaccinatie van bepaalde doelgroepen beëindigd zou moeten worden.

Situatie voor 2007: bestaande doelgroepen

Voor de volgende doelgroepen oordeelde de Raad dat griepvaccinatie onveranderd voldoet aan de criteria voor publieke vaccinatieprogramma's:

- 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
- Personen die geïnfecteerd zijn met HIV
- Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken
- Personen met een verstandelijke handicap die verblijven in intramurale voorzieningen
- Personen van 65 jaar en ouder
- Personen met verminderde weerstand tegen infecties, bijvoorbeeld door levercirrose, asplenie, auto-immuunziekten en behandeling met chemotherapie
- Verpleeghuisbewoners die niet vallen onder bovengenoemde categorieën.

Discussiepunten in 2007

Astmapatiënten

Omdat er onder deskundigen discussie was over de effectiviteit van griepvaccinatie in het tegengaan van astmagerelateerde klachten of complicaties, sprak de commissie uitgebreid over het blijven aanbieden van griepvaccinatie aan kinderen met astma. Eerdere publicaties duiden op verhoogde sterfte door griep en een gunstig effect van vaccinatie in deze groep, gemeten als een vermindering in luchtweginfecties en huisartsbezoeken. In het enige gerandomiseerd onderzoek



Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 4
Datum : 28 september 2011

dat de commissie bekend was – verricht in Nederland – werden deze bevindingen niet bevestigd, maar gezien de beperkingen van het onderzoek was het niet duidelijk welke conclusies daaraan verbonden kunnen worden. De raad oordeelde dat een gunstig effect van vaccinatie niet verworpen kan worden. Om het huidige aanbod van griepvaccinatie aan deze risicogroep te stoppen zou meer en overtuigender bewijs noodzakelijk zijn. Nader onderzoek naar de effectiviteit van griepvaccinatie bij kinderen met astma werd aanbevolen.

Patiënten met steenpuistziekte

De bestaande aanbeveling voor vaccinatie van patiënten met furunculose (steenpuistziekte) en hun gezinsleden kon naar het oordeel van de raad niet wetenschappelijk onderbouwd worden en deze is komen te vervallen.

Personen in de leeftijd van 60 tot en met 64 jaar

Voor personen van 65 jaar en ouder werd vaccinatie al aanbevolen. Deze aanbeveling is ondermeer gebaseerd op een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek dat uitgevoerd was bij personen van 60 jaar en ouder. In het onderzoek was gekozen voor specifieke eindpunten zoals serologisch bevestigde griep. In dit onderzoek bleek vaccinatie van ouderen het optreden van griep te halveren.⁶ Omdat dit onderzoek in Nederland verricht is, is het voor ons relatief gemakkelijk te generaliseren. De omvang van het onderzoek was zodanig dat geen uitspraken over zeldzame eindpunten, zoals sterfte, gedaan konden worden.

In de bovengenoemde trial bleek de gezondheidswinst van vaccinatie al duidelijk toe te nemen vanaf de leeftijd van 60 jaar. Op grond van dat gegeven en van modelonderzoek naar de frequentie van ziekenhuisopname en sterfte door griep bij personen in de leeftijd van 60 tot en met 64 jaar beval de raad aan om de ondergrens voor de leeftijdsgebonden indicatie voor griepvaccinatie te verlagen van 65 tot 60 jaar.

Kort na publicatie van het advies *Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling* (2007) verscheen een artikel in de *Lancet Infectious Diseases* waarin het nut van griepvaccinatie van ouderen in twijfel werd getrokken.⁷ De auteurs meenden dat het positieve effect van griepvaccinatie van ouderen voor een groot deel wordt veroorzaakt doordat vooral gezonde en niet de meest kwetsbare ouderen zich laten vaccineren en omdat in veel onderzoek algemene eindpunten worden gebruikt, bijvoorbeeld sterfte door wat voor oorzaak dan ook. In zijn brief van 4 oktober



Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 5
Datum : 28 september 2011

2007 noemt de voorzitter van de Gezondheidsraad verscheidene Nederlandse (observationale) onderzoeken waaruit blijkt dat het NPG in Nederland geleid heeft tot een sterke afname in ziekenhuisopnamen en sterfte, ook bij ouderen. Ook noemt hij onderzoek waaruit blijkt dat er in Nederland geen aanwijzingen zijn voor een relatief geringe deelname van ouderen met verhoogd risico aan het programma.⁸

Gezonde zwangere vrouwen

De raad oordeelde dat er geen sprake lijkt te zijn van een extra ziektelast door griep bij gezonde zwangere vrouwen. Anders dan in veel andere landen, zag hij dan ook geen reden om vaccinatie van gezonde zwangere vrouwen toe te voegen aan de doelgroepen voor de griepvaccinatie.

Gezonde kinderen

De raad oordeelde dat er bij kinderen jonger dan 2 jaar sprake is van extra ziekte en sterfte door griep. De bestaande vaccins zijn niet onderzocht en geregistreerd voor kinderen jonger dan 6 maanden. Voor kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar is wel vaccin beschikbaar, maar de effectiviteit daarvan was niet aangetoond; recente publicatie van Fins onderzoek kan maar gedeeltelijk in deze leemte voorzien.⁹ Bij kinderen van 2 jaar en ouder is er slechts sprake van een beperkte toename van het aantal ziekenhuisopnamen tijdens perioden waarin het griepvirus circuleert. Bij die kinderen is griepvaccinatie wel effectief, maar niet nodig. Op grond van deze overwegingen zag de raad geen reden om gezonde kinderen toe te voegen aan de doelgroepen voor vaccinatie.

Zorgpersoneel

Bij personeel in de gezondheidszorg zelf is er geen sprake van een duidelijk verhoogde ziektelast door griep. De belangrijkste reden om hen te vaccineren is gelegen in de bescherming van de patiënten die zij behandelen of verzorgen. In het advies uit 2007 oordeelde de Gezondheidsraad dat gezondheidszorgpersoneel dat regelmatig en intensief contact heeft met patiënten die wel een verhoogd risico lopen, een bijzondere verantwoordelijkheid heeft. Daarbij achtte de raad ook de overweging van belang dat vaccinatie van de patiënten zelf geen volledige bescherming geeft. Voor zijn oordeel kon de raad beschikken over drie gerandomiseerde, Engelse onderzoeken, waarin de effectiviteit voor patiënten in verpleeg- en verzorgingshuizen onderzocht was. In een



Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 6
Datum : 28 september 2011

Cochrane Review uit 2006 werd het bewijs voor doelmatigheid van vaccinatie van zorgpersoneel op basis van de eerste twee onderzoeken niet geloofwaardig geacht, omdat de bevindingen bij influenza-achtige ziekte niet statistisch significant waren. In het daarna gepubliceerde derde gerandomiseerde onderzoek was dat wel het geval: een hogere vaccinatiegraad onder verpleeghuispersoneel leidde tot een daling in sterfte, influenza-achtige ziekte, ziekenhuisopnamen en huisartsbezoeken.

Vanwege de aangetoonde effecten achtte de Gezondheidsraad toevoeging van gezondheidszorgpersoneel in ziekenhuizen, verzorgingshuizen en verpleeghuizen aan de doelgroepen voor griepvaccinatie aangewezen. Een aanvullend belang is het waarborgen van de continuïteit van adequate zorg voor deze patiënten; vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel zal immers ook leiden tot reductie van ziekteverzuim. Ook bij het overige gezondheidszorgpersoneel (bijvoorbeeld huisartsen en thuiszorgmedewerkers) is er volgens de raad sprake van een bijzondere verantwoordelijkheid, namelijk als dit personeel direct contact heeft met patiënten met een verhoogd risico op ernstige ziekte en sterfte door griep. De aanbeveling luidde dan ook om gezondheidszorgpersoneel werkzaam in de *cure*- en *care*-sector met direct patiëntencontact tegen griep te vaccineren.

De aanbeveling om gezondheidszorgpersoneel te vaccineren tegen griep is in lijn met een desbetreffende aanbeveling van de Wereldgezondheidsorganisatie WHO. Die aanbeveling is in veel landen overgenomen.

Andere doelgroepen

In zijn advies uit 2007 beoordeelde de Gezondheidsraad ook vaccinatie van andere, mogelijke doelgroepen tegen griep.

Vanuit soortgelijke overwegingen als bij gezondheidszorgpersoneel kan ook vaccinatie van gezinsleden van personen met een zeer hoog risico op ernstige ziekte en sterfte door griep overwogen worden. Het gaat dan bijvoorbeeld om patiënten met ernstige afwijkingen en stoornissen van hart- of longfunctie die ondanks medicatie een grote kans hebben op decompensatie van deze hart- of longfunctie, patiënten met ernstig lever- of nierfalen, patiënten met een onvoldoende functionerend afweersysteem, bijvoorbeeld als gevolg van infectie met HIV of behandeling met chemotherapie of immuunsuppressieve middelen. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts om bij individuele patiënten de wenselijkheid van vaccinatie van gezinsleden te beoordelen.



Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 7
Datum : 28 september 2011

De raad achtte geen argumenten aanwezig voor vaccinatie van beroepsgroepen met intensieve contacten in de bevolking, zoals leerkrachten. Bij verslaafden aan alcohol of drugs kan sprake zijn van onderliggend lijden, waardoor zij tot een van de gebruikelijke doelgroepen voor griepvaccinatie behoren. Er was volgens de raad geen reden om verslaafden waarbij geen sprake is van dergelijk onderliggend lijden toe te voegen aan de doelgroepen voor griepvaccinatie.

De raad zag evenmin reden om, zolang er geen vogelgriep heerst, over te gaan tot jaarlijkse vaccinatie van gezonde personen die beroepsmatig veel intensieve contacten met pluimvee hebben. Dat ligt anders tijdens een uitbraak van vogelgriep. Dan ontstaat een risico op uitwisseling van genetisch materiaal tussen verschillende virusstammen, met als mogelijk gevolg het ontstaan van een nieuwe, voor mensen zeer besmettelijke virusstam. De beoordeling is op dat moment aan de minister, zo nodig op basis van een advies van het *Outbreak Management Team* (OMT).

Beleidsbeslissingen

Uw ambtsvoorganger nam bovenstaande aanbevelingen van de Gezondheidsraad bijna allemaal over. Met betrekking tot werknemers in de zorg oordeelde hij dat de werkgever in eerste instantie verantwoordelijk is voor het bieden van kwalitatief verantwoorde zorg. Hij besloot daarom de aanbeveling tot vaccinatie van zorgpersoneel niet op te nemen in het NPG, maar de verantwoordelijkheid daarvoor te laten bij de werkgever.

II. **Systematic reviews van de Cochrane Collaboration**

De methodologie van *systematic reviews* wordt gebruikt om de beschikbare wetenschappelijke literatuur te classificeren en samen te vatten. Op dat gebied is de *Cochrane Collaboration* zeer actief. In deze paragraaf worden de *systematic reviews* van de Cochrane Collaboration over de effectiviteit van griepvaccinatie samengevat.

Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease

In grootschalig cohortonderzoek van patiënten met chronisch-obstructieve longziekte (COPD) zijn na griepvaccinatie aanzienlijke verminderingen van de frequentie van ziekenhuisopname en sterfte gerapporteerd, in de orde van grootte van 30 tot 50 procent; onder ouderen was de afname zelfs groter. Deze *systematic review* (2006, herziene versie 2009) concentreert zich op het RCT-onderzoek. Er waren zes trials beschikbaar waarin de effectiviteit van griepvaccinatie specifiek



Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 8
Datum : 28 september 2011

bij patiënten met COPD was nagegaan. Griepvaccinatie resulteerde in een significante vermindering van het aantal exacerbaties van COPD: gewogen gemiddelde verschil -0,37 (95% BI -0,64 – -0,11).¹⁰ Deze gegevens zijn meegewogen in het advies van de Gezondheidsraad uit 2007 (zie hierboven).

Influenza vaccines for preventing coronary heart disease

De Cochrane Collaboration heeft een *systematic review* verricht naar de effectiviteit van griepvaccinatie voor primaire en secundaire preventie van coronaire hartziekte (herziene versie 2008). In verscheidene observationele onderzoeken was griepvaccinatie geassocieerd met een verlaagde kans op een primair of herhaald hartinfarct, maar er waren ook onderzoeken waarin dat verband niet bevestigd werd. Twee grote cohortstudies gaven tegenstrijdige resultaten; de verschillen hingen mogelijk samen met verschillen in onderzoekspopulatie. In het ene onderzoek, onder oudere patiënten, werd wel een beschermend effect gevonden van griepvaccinatie tegen ziekenhuisopname en CVA, maar in het andere, onder overwegend jongere patiënten, niet. Er waren slechts twee gerandomiseerde trials beschikbaar, die echter te klein waren om uitspraken te doen over het effect van griepvaccinatie op coronaire hartziekte.¹¹ Deze gegevens zijn meegewogen in het advies van de Gezondheidsraad uit 2007 (zie hierboven).

Vaccines for preventing influenza in the elderly

In deze *systematic review* (2006, in herziene vorm 2010) concludeert de Cochrane Collaboration dat de beschikbare wetenschappelijke gegevens over griepvaccinatie bij ouderen in het algemeen van gebrekkige kwaliteit zijn. Slechts enkele gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoeken, waaronder het bovengenoemde Nederlandse, waren van voldoende kwaliteit om in meta-analyses opgenomen te worden. Daaruit bleek dat vaccinatie effectiever was dan placebo tegen influenza (vaccineffectiviteit (VE) 58%, 95-betrouwbaarheidsinterval (95% BI) 34-73) en influenza-achtige aandoeningen (VE 43%, 95% BI 21-58). De gecombineerde onderzoeken hadden echter onvoldoende power om de effectiviteit tegen ziekenhuisopname, complicaties en sterfte te beoordelen. Voor een betere beoordeling bevelen de onderzoekers grootschalig, onafhankelijk RCT-onderzoek aan. De auteurs van de review geven echter zelf aan dat dergelijk onderzoek op ethische gronden moeilijk uitvoerbaar zal zijn. Vaccinatie van ouderen wordt immers wereldwijd aanbevolen en het zal moeilijk zijn om aselecte onderzoeksgroepen van voldoende omvang in het onderzoek te betrekken. Ook om andere redenen zal het onderzoek lastig uitvoerbaar zijn,



Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 9
Datum : 28 september 2011

bijvoorbeeld omdat – zoals de onderzoekers ook al aangeven – het grootschalig zal moeten zijn en verscheidene jaren zal moeten duren.¹² In de *systematic review* is een overvloed aan niet gerandomiseerd, observationeel onderzoek opgenomen – met dus een geringere zeggingskracht – dat vrijwel zonder uitzondering de effectiviteit van griepvaccinatie ondersteunt. Dit review is meegewogen in het advies van de Gezondheidsraad uit 2007 (zie hierboven).

Influenza vaccination for healthcare workers who work with elderly

In 2006 publiceerde de Cochrane Collaboration een *systematic review* van het onderzoek naar de effectiviteit van griepvaccinatie van zorgpersoneel voor de (indirecte) bescherming van ouderen. Deze *systematic review* is meegewogen in het advies van de Gezondheidsraad uit 2007. Anders dan de Cochrane Collaboration kon de raad beschikken over de resultaten van het in 2006 gepubliceerde gerandomiseerde onderzoek van Hayward en medewerkers.¹³ De raad zag in dat onderzoek bewijs voor de indirecte bescherming van ouderen. In een herziene publicatie (2010) handhaafde de Cochrane Collaboration echter zijn bedenkingen bij het verrichte onderzoek, omdat er in een meta-analyse (waarin de gegevens van de drie gerandomiseerde onderzoeken werden samengevoegd) wel significante verschillen waren met betrekking tot niet-specifieke uitkomsten als influenza-achtige aandoeningen, huisartsbezoek en algemene sterfte, maar niet met betrekking tot in het laboratorium aangetoonde influenza-infectie, longontsteking en sterfte aan longontsteking.¹⁴

Vaccines for preventing influenza in people with asthma

In 1998 publiceerde de Cochrane Collaboration een *systematic review* van het onderzoek naar de effectiviteit van griepvaccinatie bij astmapatiënten, gebaseerd op het kleine aantal onderzoek op dat terrein. De conclusie luidde dat er onzekerheid resteerde over de mate van bescherming van vaccinatie tegen verergering van de astma door griep.¹⁵ Deze *review* is meegewogen in het advies van de Gezondheidsraad uit 2007 (zie hierboven).

Vaccines for preventing influenza in healthy adults

In 1999 publiceerde de Cochrane Collaboration een *systematic review* van het onderzoek naar de effectiviteit van griepvaccinatie bij gezonde volwassenen (herziene versie 2010).¹⁶ Geconcludeerd werd dat er aanwijzingen waren voor een beperkte bescherming tegen influenza-achtige



Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 10
Datum : 28 september 2011

aandoeningen en werkverzuim, maar niet voor bescherming tegen complicaties en ziekenhuisopnamen. Deze conclusies zijn in lijn met het advies van de Gezondheidsraad om geen vaccinatie aan te bieden aan gezonde volwassenen.

Vaccines for preventing influenza in healthy children

In 2006 publiceerde de Cochrane Collaboration een *systematic review* van het onderzoek naar de effectiviteit van griepvaccinatie bij gezonde kinderen (herziene versie 2008).¹⁷ Geconcludeerd werd dat er goed bewijs is voor de werkzaamheid van griepvaccins bij kinderen ouderen dan 2 jaar, maar niet bij jongere kinderen. Voor vaccinatie van kinderen in het kader van volksgezondheidsbeleid zou eerst grootschalig onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van de verschillende typen vaccin verricht dienen te worden. Deze conclusies zijn in lijn met het advies van de Gezondheidsraad uit 2007 om geen vaccinatie aan te bieden aan gezonde kinderen.

III. Overwegingen en advies

Sinds de jaren '70 van de vorige eeuw is wereldwijd ruime ervaring opgedaan met de effectiviteit en de veiligheid van griepvaccins. Er is veel onderzoek dat de gunstige effecten van vaccinatie onderbouwt. Dat wil niet zeggen dat er geen verbeteringen meer mogelijk zijn. Ondanks verbeteringen van de griepvaccins in de loop der jaren, moet geconstateerd worden dat de werkzaamheid van griepvaccins nog altijd niet optimaal is. Een van de redenen daarvoor is dat – anders dan bij de meeste andere vaccins – aan vaccins tegen seizoensgriep doorgaans geen adjuvantia (immuunversterkende middelen) worden toegevoegd. Bij wetenschappelijke instituten en industrieën zijn verscheidene onderzoeks- en ontwikkelprojecten gaande naar griepvaccins met een grotere en bredere werkzaamheid.¹⁸⁻²²

Griepvaccins zijn met name van belang voor mensen met een medische risicofactor en ouderen die bij griep een verhoogd risico lopen op complicaties en sterfte. Het gaat om: personen van 60 jaar en ouder, 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, personen die geïnfecteerd zijn met HIV, kinderen van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken, personen met een verstandelijke handicap die verblijven in intramurale voorzieningen, personen met verminderde weerstand tegen infecties en verpleeghuisbewoners. Voor deze doelgroepen overtuigen de aanwijzingen dat griepvaccinatie



Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 11
Datum : 28 september 2011

gezondheidsschade kan voorkomen of beperken. Aanbieden in het kader van een nationaal programma is bovendien kosteneffectief.

Voor de effectiviteit van griepvaccinatie is niet altijd voor alle risicogroepen en alle eindpunten bewijs beschikbaar uit de hoogste categorie, die van gerandomiseerd en geblindeerd onderzoek. Daaruit blijkt dat de kennis over de werkzaamheid van griepvaccins naar huidige maatstaven van *evidente-based* geneeskunde lacunes vertoont. Er mag echter niet uit afgeleid worden dat vaccinatie niet effectief zou zijn. *Claims of no effect* zijn in dit geval niet verantwoord en kunnen ertoe leiden dat patiënten belangrijke interventies onthouden worden. Onder andere Alderson en Chalmers hebben daarop (vanuit het UK Cochrane Center) gewezen.²³ Het is dus zeker niet juist om in de onvolledige kennis een rechtvaardiging te zien om de vaccinatie tegen griep van ouderen en medische risicogroepen te beëindigen. Wel kan er een aansporing in gezien worden om, waar mogelijk, het voor een volledig oordeel vereiste onderzoek op te zetten.

Helaas voegen de nieuwe onderzoeken die er sinds 2007 bij zijn gekomen en die zijn meegewogen in de *systematic reviews* van de Cochrane collaboration niet heel veel bewijskracht toe. Dat is niet verbazingwekkend gezien de praktijk waarin griepvaccins al vele jaren worden ingezet voor de bescherming van risicogroepen. In gericht onderzoek worden voor alle nieuwe griepvaccins systematisch gegevens verzameld over de mate waarin deze bij de verschillende doelgroepen beschermende antistoffen tegen griep op kunnen wekken. Dat onderzoek dient ook – samen met de registratie van bijwerkingen tijdens het gebruik, de zogeheten *postmarketing-surveillance* – om de veiligheid te beoordelen. Het is bij griepvaccins de gebruikelijke wijze om – in de korte tijd die elk jaar beschikbaar is – de werkzaamheid en de veiligheid te beoordelen en vormt de basis voor de registratie door de geneesmiddelenautoriteiten. Griepvaccins moeten elk jaar aangepast worden aan de griepvirussen die dan circuleren. Nadat de samenstelling bepaald is, resteert er een relatief korte tijd voor onderzoek: spoedig daarna dienen de vaccins immers geproduceerd en voor gebruik beschikbaar te zijn. Het is dan ook ondoenlijk om van nieuw samengestelde griepvaccins steeds de werkzaamheid tegen klinische eindpunten te beoordelen. Dergelijke serologische kennis is van groot belang om de werkzaamheid van de vaccins te beoordelen, maar die kennis komt niet terug in de *systematic reviews* van de Cochrane Collaboration.

Het gegeven dat griepvaccins al vele jaren gebruikt worden laat helemaal weinig ruimte voor placebogecontroleerd onderzoek. Het zal moeilijk zijn om, zoals de Cochrane Collaboration wel heeft gesuggereerd, de effectiviteit en de veiligheid van griepvaccins voor ouderen alsnog te beoordelen in een grootschalig, publiek gefinancierd gerandomiseerd en (placebo)gecontroleerd onderzoek (*randomized controlled trial*, RCT). Het gebruik van RCT's is pas gangbaar geworden

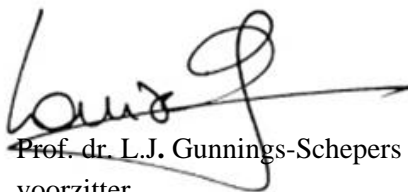


Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 12
Datum : 28 september 2011

in de periode nadat griepvaccins geïntroduceerd zijn. Placebogecontroleerd RCT-onderzoek, de hoogste standaard van wetenschappelijk onderzoek, is voor de vaccins tegen seizoensgriep nu alleen nog te rechtvaardigen als er gerede twijfel is aan de werkzaamheid. Aangezien het effect op influenza bewezen is en een effect op de ernstige complicaties van griep daarmee aannemelijk is, is het onethisch om personen uit de doelgroepen vaccinatie te onthouden. In Nederland hebben wij echter het voordeel dat we het beleid wel mede kunnen baseren op een in ons land uitgevoerde RCT die uit publieke middelen gefinancierd werd. De door de Cochrane Collaboration gevraagde grootschalige RCT zou informatie kunnen toevoegen, maar juist vanwege de uitkomsten van de eerdere RCT is het onwaarschijnlijk dat een medisch-ethische toetsingscommissie daarvoor toestemming zal geven.

Ik heb de Beraadsgroep Infectie en immuniteit gevraagd of zij redenen zag om af te wijken van de laatste adviezen van de Gezondheidsraad over griepvaccinatie. Met de beraadsgroep concludeer ik dat daarvoor op dit moment geen reden bestaat. De aanbeveling om griepvaccinatie aan de risicogroepen aan te bieden dient zeker gehandhaafd te blijven.

Met vriendelijke groet,



Prof. dr. L.J. Gunnings-Schepers
voorzitter



Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 13
Datum : 28 september 2011

Literatuur

- 1 Morens DM, Taubenberger JK. Pandemic influenza: certain uncertainties. *Rev Med Virol* 2011; 21: 262-284.
- 2 College voor Zorgverzekeringen. Nationaal Programma Grieppreventie: het succes van de grieprik. Diemen: College voor Zorgverzekeringen; 2003.
- 3 Hak E, Buskens E, van Essen GA, de Bakker DH, Grobbee DE, Tacke MA e.a. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med* 2005; 165(3): 274-280.
- 4 Voordouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Stijnen T, Smith DJ, van der Lijde A e.a. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004; 292(17): 2089-2095.
- 5 Gezondheidsraad. Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: publicatienr. 2007/09. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/2007@09N.pdf>.
- 6 Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272(21): 1661-1665.
- 7 Simonsen L, Taylor TH, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(10): 658-666.
- 8 Gezondheidsraad. Griepvaccinatie bij ouderen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007. Publicatienr. 2007/22. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200722.pdf>.
- 9 Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Ziegler T, Heikkinen T. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(1): 23-29.
- 10 Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1): CD002733.
- 11 Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, Levi M. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3): CD005050.
- 12 Jefferson T, Di PC, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2): CD004876.



Onderwerp : Briefadvies *Vaccinatie tegen seizoensgriep*
Ons kenmerk : U-6740/HH/cn/693-W4 Publicatienr. 2011/21
Pagina : 14
Datum : 28 september 2011

- 13 Hayward AC, Harling R, Wetten S, Johnson AM, Munro S, Smedley J e.a. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333(7581): 1241.
- 14 Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2): CD005187.
- 15 Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4): CD000364.
- 16 Jefferson T, Di PC, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7): CD001269.
- 17 Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di PC, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2): CD004879.
- 18 Wang TT, Palese P. Universal epitopes of influenza virus hemagglutinins? *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16(3): 233-234.
- 19 Dolgin E. Prospects improve for long-lasting flu vaccine. *Nat Med* 2010; 16(12): 1347.
- 20 Berthoud TK, Hamill M, Lillie PJ, Hwenda L, Collins KA, Ewer KJ e.a. Potent CD8+ T-cell immunogenicity in humans of a novel heterosubtypic influenza A vaccine, MVA-NP+M1. *Clin Infect Dis* 2011; 52(1): 1-7.
- 21 Settembre EC, Dormitzer PR, Rappuoli R. Learning from the 2009 H1N1 pandemic: prospects for more broadly effective influenza vaccines. *J Mol Cell Biol* 2011; 3(3): 144-146.
- 22 Dormitzer PR, Galli G, Castellino F, Golding H, Khurana S, Del GG e.a. Influenza vaccine immunology. *Immunol Rev* 2011; 239(1): 167-177.
- 23 Alderson P, Chalmers I. Survey of claims of no effect in abstracts of Cochrane reviews. *BMJ* 2003; 326(7387): 475.