

Gezondheidsraad

Grip op griep



Gezondheidsraad

Grip op griep



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Grip op griep*

Uw kenmerk : PG/CI-3161906

Ons kenmerk : 1445/13/ES/msj/020-A

Bijlagen : 1

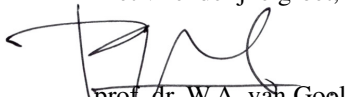
Datum : 11 juni 2014

Geachte minister,

Er is de laatste jaren veel discussie over de waarde van vaccinatie tegen influenza. Het debat bleek zich vooral toe te spitsen op gezonde 60-plussers. Met het oog daarop besloot de Gezondheidsraad om op 13 juni 2012 een bijeenkomst te organiseren waarin voor- en tegenstanders met elkaar van gedachten konden wisselen over nut en noodzaak van griepvaccinatie voor gezonde ouderen. Eén van de uitkomsten van die middag was dat het goed zou zijn om een nieuwe commissie de huidige stand van kennis op dit gebied in kaart te laten brengen. Vorig jaar sloot u met een adviesaanvraag (PG/CI-3161906) bij dit initiatief aan. Ter beantwoording van deze aanvraag heb ik een commissie geïnstalleerd. Hierbij bied ik u het advies van die commissie aan, na consultatie van de Beraadsgroep Infectie en immuniteit.

De commissie zet naar mijn opvatting duidelijk uiteen welke complexe vragen bij dit advies aan de orde zijn. Onder erkenning van de bestaande onzekerheden deel ik haar conclusie dat er voldoende redenen zijn om vaccinatie van gezonde ouderen te handhaven en vooralsnog af te zien van vaccinatie van gezonde zwangere vrouwen. Ook onderschrijf ik de door de commissie gedane onderzoeksaanbevelingen. De bedoelde onzekerheden kunnen daarmee kleiner worden en dat is belangrijk voor het versterken van draagvlak voor het vaccinatieprogramma, onder deskundigen en in de samenleving als geheel.

Met vriendelijke groet,



prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

Grip op griep

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2014/16, Den Haag, 11 juni 2014

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 & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. 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.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Grip op griep. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014;
publicatienr. 2014/16.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Fighting the flu. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/16.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-94-6281-005-1

Inhoud

Samenvatting *9*

Executive summary *11*

-
- 1 Inleiding *15*
 - 1.1 Commissie en adviesaanvraag *15*
 - 1.2 Beoordelingskader *16*
 - 1.3 Opzet van het advies *16*
-
- 2 Bewijskracht beoordelen *19*
 - 2.1 De waarde van modellen *19*
 - 2.2 Ziektelast *22*
 - 2.3 Effectiviteit *24*
 - 2.4 Doelmatigheid *25*
-
- 3 Indicaties opnieuw bezien *27*
 - 3.1 Gezonde 60-plussers *27*
 - 3.2 Gezonde zwangere vrouwen *31*
-

4	Op weg naar betere vaccins	33
4.1	Oorzaken van de suboptimale werkzaamheid van influenzavaccins	33
4.2	Gefaseerde ontwikkeling	34
4.3	Langetermijnperspectief: een universeel vaccin	36
4.4	Aanpassing van regelgeving en vaccinatiepraktijk	38

5	Epiloog	39
---	---------	----

	Literatuur	41
--	------------	----

	Bijlagen	45
A	De adviesaanvraag	47
B	De commissie	49

Samenvatting

Nationaal en internationaal is er nogal wat discussie over de doelgroepen voor jaarlijkse vaccinatie tegen seizoensgriep. In ons land richt de aandacht zich vooral op gezonde 60-plussers – worden die terecht tegen influenza gevaccineerd? – en gezonde zwangere vrouwen – moeten die voortaan ook gevaccineerd worden? Mede op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft een commissie van de Gezondheidsraad zich gebogen over de huidige stand van kennis op dit gebied. Drie beoordelingscriteria zijn in dit verband van belang. Ten eerste ‘ziektelast’: de infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke individuele ziektelast. Ten tweede ‘effectiviteit’: vaccinatie kan die ziektelast aanmerkelijk verminderen. En ten derde ‘doelmatigheid’: de verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is relatief gunstig.

Gezonde 60-plussers

Wat betreft de gezonde 60-plussers concludeert de commissie dat griep gepaard gaat met een aanmerkelijke ziektelast, waarbij het risico oploopt met de leeftijd. De totale jaarlijkse oversterfte door griep fluctueert van enkele honderden tot één- à tweeduizend, afhankelijk van de virulentie van het circulerende influenza-virus. Ziekenhuisopnames voor griep liggen naar schatting enkele malen hoger en fluctueren ook jaarlijks. Hoe effectief griepvaccinatie deze groep ouderen beschermt tegen ernstige effecten als ziekenhuisopnames en sterfte is echter niet precies bekend. Aanwijzingen daarvoor zijn er wel degelijk, maar de bewijs-

kracht van de beschikbare gegevens is beperkt. Verder is duidelijk dat de effectiviteit per seizoen sterk kan fluctueren, afhankelijk van de ‘match’ tussen de circulerende en voor het vaccin gebruikte virusstammen. Ook komen seizoenen voor waarin er nauwelijks influenzavirus circuleert, maar wanneer dat het geval is valt niet te voorspellen. Naar het oordeel van de commissie is de gemiddelde kosteneffectiviteit van het vaccinatieprogramma door de jaren heen hoogstwaarschijnlijk minder gunstig dan eerder gedacht, maar lijkt zich nog altijd te bewegen binnen (inter)nationaal genoemde of geaccepteerde grenzen voor doelmatigheid. Bij haar oordeelsvorming laat de commissie tot slot nog twee andere overwegingen meewegen. Er blijkt al geruime tijd sprake te zijn van een dalende trend in de incidentie van influenza-achtige ziektebeelden en in de incidentie van officieel geregistreerde sterfte door griep. Deels lijkt die daling toe te schrijven aan de jaarlijkse griepvaccinatie, maar in hoeverre valt niet precies te zeggen. Naar verwachting komen bovendien binnen afzienbare termijn beter werkzame vaccins beschikbaar. De ontwikkelingen op dit terrein worden in het advies in vogelvlucht geschetst. De commissie acht daarom voortzetting van het huidige vaccinatieprogramma voor 60-plussers gerechtvaardigd.

Gezonde zwangere vrouwen

Bij gezonde zwangere vrouwen lijkt geen sprake te zijn van een aanmerkelijke ziektelast door griep. Bij kinderen jonger dan zes maanden is dat wel het geval, maar er zijn volgens de commissie op dit moment te weinig aanwijzingen dat vaccinatie van de moeder effectieve en doelmatige bescherming tegen een gecompliceerd beloop van griep biedt. De commissie acht vaccinatie van alle zwangere vrouwen daarom niet aangewezen.

Aanbevelingen

De commissie vindt het belangrijk en acht het ook mogelijk om beter zicht te krijgen op de effectiviteit en doelmatigheid van het vaccinatieprogramma voor gezonde ouderen. Voor een betere bepaling van de effectiviteit biedt de zogeheten test-negatieve onderzoeksopzet, die minder gevoelig is voor vertekening dan andere vormen van observationeel onderzoek, naar haar oordeel goede kansen. Verder beveelt zij aan een nieuwe kosteneffectiviteitsanalyse uit te laten voeren, gebaseerd op meerjarige dynamische modellen waarbij rekening wordt gehouden met de laatste gegevens en met het repeterende karakter van het vaccinatieprogramma. De commissie zet op hoofdlijnen uiteen welke variabelen, parameterwaarden en onzekerheden daarbij een rol spelen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Fighting the flu. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/16

There is still considerable discussion both nationally and internationally about the target groups for annual vaccination against seasonal influenza. In our country, the focus lies primarily on healthy people over the age of 60 – is it right to vaccinate this group against influenza? – and healthy pregnant women – should they also receive vaccinations in the future? Following a request by the Minister of Health, Welfare and Sport, a committee from the Health Council of the Netherlands examined the current state of knowledge regarding this topic. There are three important evaluation criteria in this context. Firstly, “disease burden”: the infectious disease results in a significant individual disease burden. Secondly, “effectiveness”: vaccination can significantly reduce this disease burden. And thirdly, “efficiency”: the ratio between costs and health gain is relatively favourable.

Healthy people aged 60 years and over

As far as healthy people aged 60 years and over are concerned, the committee concluded that influenza is associated with a significant disease burden, which increases with age. The total influenza-attributable mortality fluctuates from several hundred to one or two thousand, depending on the virulence of the circulating influenza virus. It is estimated that hospital admissions for influenza are several times higher and also fluctuate annually. However, it is not known

exactly how effectively influenza vaccination protects this group of elderly people against severe effects such as hospital admission and mortality. There are definitely indications to support this, but the evidential value of the available data is limited. It is also clear that the effectiveness can fluctuate strongly per season, depending on the “match” between the circulating strain and the viral strains used for the vaccine. There are also seasons in which hardly any influenza virus is circulating, but it is not possible to predict when this will happen. The committee is of the opinion that the average cost-effectiveness of the vaccination programme has most probably been less favourable through the years than originally assumed, but still appears to be within (inter)nationally set or accepted limits for efficiency. The committee has also included two other considerations in the decision-making process. There has been a decreasing trend for some time now in the incidence of influenza-like illness and in the incidence of officially registered mortality caused by influenza. This decrease can be attributed in part to the annual influenza vaccination, but it is not possible to say exactly how big this role is. Furthermore, we expect more effective vaccines to become available in the near future. The developments in this field are discussed briefly in the advice. Therefore, the committee deems the continuation of the current vaccination programme for people aged 60 years and over to be justified.

Healthy pregnant women

There does not appear to be a significant disease burden caused by influenza in healthy pregnant women. The same does not apply to children under the age of six months, but the committee is of the opinion that there are currently not enough indications that vaccination of the mother offers effective and efficient protection against complications caused by influenza. Therefore, the committee sees no indication for the vaccination of all pregnant women.

Recommendations

The committee deems it important and also deems it possible to gain an improved insight into the effectiveness and efficiency of the vaccination programme for healthy elderly people. The committee is of the opinion that the so-called test-negative design, which is less sensitive to confounding than other forms of observational research, offers a good opportunity for improved determination of the clinical utility. The committee also recommends that a new cost-effectiveness analysis should be performed, based on dynamic models over several years that take into consideration the latest data and the repetitive nature

of the vaccination programme. The committee has outlined which variables, parameter values and uncertainties play a role here.

Inleiding

Het belang van griepvaccinatie voor mensen met bepaalde medische risicofactoren, zoals chronische bronchitis en hartklachten, wordt breed onderschreven. Maar hebben gezonde ouderen ook baat bij de jaarlijkse grieprik? Over die kwestie is al enige tijd veel discussie, zowel onder wetenschappers als in de samenleving. Critici betogen dat de vastgestelde effectiviteit van vaccinatie bij deze groep ouderen grotendeels berust op de vertekenende invloed van andere factoren, en niet zozeer op de werkzaamheid van het griepvaccin zelf.

Vooral gezien de verwarring bij het grote publiek besloot de Gezondheidsraad om op 13 juni 2012 een debatmiddag te wijden aan deze problematiek.¹ Eén van de conclusies van die middag was dat het goed zou zijn een nieuwe commissie van de Gezondheidsraad de laatste stand van wetenschap op dit gebied te laten beoordelen.

1.1 Commissie en adviesaanvraag

In aanvulling op dit initiatief besloot de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport zich formeel met een adviesaanvraag tot de raad te wenden. Daarin vraagt zij niet alleen naar de wetenschappelijke onderbouwing van vaccinatie van gezonde 60-plussers, maar wil zij ook weten of gezonde zwangere vrouwen als doelgroep aan het Nationaal Programma Grieppreventie (NPG) moeten worden toegevoegd. Verder zou het advies aandacht moeten geven aan mogelijkheden om het griepvaccin te verbeteren (zie bijlage A voor de volledige tekst van

de adviesaanvraag). Tegen deze achtergrond en met het oog op deze vraagstelling heeft de voorzitter van de Gezondheidsraad een nieuwe commissie samengesteld. Voor de nieuw samen te stellen commissie werden diverse deskundigen benaderd, die niet bij de eerdere griepadvisering door de Gezondheidsraad betrokken waren (zie bijlage B).

1.2 Beoordelingskader

In 2007 publiceerde de Gezondheidsraad het advies *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden*.² Kern ervan is een beoordelingskader voor besluitvorming over het invoeren van een vaccinatie in een bepaalde groep. Vorig jaar bracht de raad een vervolg op dat advies uit, getiteld *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*.³ Daarin wordt voorgesteld één algemeen beoordelingskader te hanteren voor het hele spectrum van vaccinatiezorg.

Tot de publieke programma's behoren het Rijksvaccinatieprogramma en vaccinatie bij een griepdemie. De verantwoordelijkheid van de overheid om een rechtvaardige verdeling van zorg te bevorderen, beperkt zich volgens de Gezondheidsraad echter niet tot de publieke programma's. Ook voor essentiële zorg met een collectief belang doet die rechtvaardige verdeling ertoe. Hierbij is er wel sprake van een aanzienlijke individuele, maar niet van een aanzienlijke maatschappelijke ziektelast. Vaccinatie van kwetsbare groepen tegen seizoensgriep is een voorbeeld. Criteria om een vaccinatie als essentiële, en daarmee collectief verzekerde, zorg te kunnen aanmerken staan in het kader hiernaast.

1.3 Opzet van het advies

Omdat de discussie over griepvaccinatie in belangrijke mate draait om vraagstukken van methodologische aard, begint de commissie met een beschouwing over methoden voor analyse en interpretatie van onderzoeksgegevens over het effect van griepvaccinatie (hoofdstuk 2). In hoofdstuk 3 past zij haar methodologische overwegingen toe op de beschikbare gegevens over de beide doelgroepen waarop dit advies zich richt: gezonde 60-plussers en gezonde zwangere vrouwen. Hoofdstuk 4 bevat een verkenning van nieuwe ontwikkelingen op het gebied van influenzavaccinatie. In hoofdstuk 5 vat de commissie haar beschouwingen samen en doet zij enkele aanbevelingen.

Criteria voor essentiële zorg

Ernst en omvang van de ziektelast

De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke individuele ziektelast

Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie

De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast: het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen.

Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst

Doelmatigheid van de vaccinatie

De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

Bewijskracht beoordelen

In de inleiding schetste de commissie welk beoordelingskader de Gezondheidsraad hanteert voor vaccinatie tegen seizoensgriep. Centraal staan daarbij de criteria ‘ziektelast’, ‘effectiviteit’ en ‘doelmatigheid’. Toepassing van deze criteria brengt in het geval van griepvaccinatie specifieke problemen en onzekerheden met zich mee. Om hier vat op te krijgen zijn modelmatige analyses volgens de commissie van groot belang. Zij begint daarom met een korte beschouwing over ontwikkelingen op dit complexe terrein. Vervolgens buigt zij zich over de afzonderlijke criteria zelf.

2.1 De waarde van modellen

Bij het beoordelen van de effecten van vaccinatieprogramma’s tegen influenza hebben we te maken met een groot aantal variabelen, waarvan sommige aanzienlijke onzekerheden kennen. Eerst kort iets over het influenzavirus zelf.

2.1.1 *Een veranderend virus*

Om te beginnen spelen de variërende kenmerken van influenza een rol. Influenzavirussen worden onderverdeeld in subtypes, op basis van verschillen in de twee oppervlakte-eiwitten: hemagglutinine (H) en neuraminidase (N). Een virusstam brengt telkens één type hemagglutinine en één type neuraminidase tot expressie. Het influenzavirus ondergaat geregeld kleine veranderingen in de

genen die coderen voor deze beide oppervlakte-eiwitten, wat antigene drift heet. De afweer verkregen door eerdere infecties of vaccinaties biedt dan niet per se goede bescherming. Vandaar de jaarlijks terugkerende griepepidemieën. Vandaar ook dat jaarlijks moet worden gevaccineerd met een vaccin dat is aangepast aan de virusstammen die naar verwachting gaan circuleren. Overigens doet zich tot op zekere hoogte zogeheten kruisbescherming voor: wie eerder geïnfecteerd is geweest met een virus met (vooral) hetzelfde H-type, geniet meestal enige bescherming tegen een volgende infectie. De virulentie van het virus kan van jaar tot jaar verschillen en is moeilijk voorspelbaar. De effectiviteit van vaccinatie hangt af van de overeenkomst ('match') tussen de circulerende en de voor het vaccin gebruikte stammen. Voor nadere toelichting verwijst de commissie naar hoofdstuk 4.

2.1.2 *Beleidsmatig belang van modellering*

Hoeveel mensen worden (ernstig) ziek of komen te overlijden door griep als er geen vaccinatieprogramma zou zijn? Wie vormen daarbij risicogroepen? In hoeverre kan een vaccinatieprogramma de ziektelast terugdringen? En hoe kosteneffectief is zo'n programma, afhankelijk van de gekozen doelgroepen? Alvorens verderop in dit hoofdstuk op deelvragen met betrekking tot deze vragen in te gaan, zet de commissie kort uiteen waarom men voor een goede en beleidsmatig bruikbare analyse niet buiten modellen kan. Algemeen gesproken zijn modellen de geëigende manier om een beleidsvraagstuk systematisch te analyseren, relevante empirische gegevens ordelijk bij die analyse te betrekken, onzekerheden te kwantificeren en verschillende scenario's door te rekenen. Het belang van modellen neemt toe naarmate meer, al dan niet onderling afhankelijke, variabelen in het spel zijn. Zeker bij griepvaccinatie is sprake van een complexe situatie. Met modellen kunnen eveneens niet-waarneembare grootheden worden geschat, zoals de ziektelast als het influenzavirus niet zou hebben gecirculeerd. Voor beleidsbeslissingen over vaccinatieprogramma's zijn dergelijke schattingen relevant. De huidige transmissiemodellen zijn bruikbaar voor het beleid bij een eenmalige ronde van vaccinatie. Het effect van een meerjarig vaccinatieprogramma laat zich er nog niet goed mee doorrekenen. Modellen die dat wel kunnen zijn in ontwikkeling.⁴

2.1.3 *Variabelen en parameters bij de modellering*

De commissie noemt hier enkele wetenschappelijke overwegingen en ontwikkelingen die aan de orde zijn bij het modelleren van de effecten van vaccinatiepro-

gramma's tegen influenza. Besmettelijkheid is een eerste punt van aandacht. We weten dat het influenzavirus besmettelijk is en dat de kans op blootstelling afhangt van het aantal met influenza geïnfecteerde personen in de bevolking. Dynamische transmissiemodellen houden daar rekening mee.⁵ De nauwkeurigheid van modelprojecties is vanzelfsprekend afhankelijk van het gekozen model en van de precisie van de parameterwaarden van de modellen. Om de directe effecten van vaccinatie te schatten is de vaccinwerkzaamheid tegen ziekte belangrijk. Die waarde laat zich bepalen aan de hand van gerandomiseerd onderzoek (zie verder paragrafen 2.3 en 3.3). Daarbij is het van belang of gekeken is naar het effect van een eenmalige dan wel elk jaar herhaalde vaccinatie. Bij schatting van de indirecte effecten gaat het om de werkzaamheid tegen besmettelijkheid. Omdat goed gerandomiseerd onderzoek ontbreekt, neemt men vaak aan dat de werkzaamheid tegen besmettelijkheid gelijk is aan die tegen ziekte. Voor het effect van meervoudige blootstelling aan het influenzavirus maakt het dan uit hoe men de werkzaamheid duidt: 'all or nothing' – als het deel van de gevaccineerden dat 100 procent beschermd is versus het resterende deel van de gevaccineerden die in het geheel niet beschermd zijn – of 'leaky' – als de gemiddelde kans die alle gevaccineerden hebben om per blootstelling besmet te raken.⁶

De meeste transmissiemodellen bevatten slechts een rudimentaire beschrijving van onderwerpen als kruisimmunitet en duur van de immunitet. Hierdoor kunnen eventuele verschillen in immunitet tussen cohorten die jaarlijks herhaald gevaccineerd zijn en cohorten die aan natuurlijke infectie zijn blootgesteld niet goed worden weergegeven. Afhankelijk van de wijze waarop immunitet wordt gemodelleerd, geven de rekenmodellen verschillende uitkomsten te zien voor het effect van vaccinatieprogramma's tegen influenza.

Zodra ook de kosten van vaccinatieprogramma's bij de beschouwingen worden betrokken, betreden we het terrein van de kosteneffectiviteitsanalyse (KEA). Vaak neemt men aan dat de kans op blootstelling aan het influenzavirus een vaststaand gegeven is, onafhankelijk van de vaccinatiegraad. Dat klopt alleen als het vaccinatieprogramma geen enkel effect heeft op de circulatie van het virus in de bevolking. En dat is alleen het geval als de werkzaamheid tegen besmettelijkheid nul procent bedraagt. Moderne KEA's maken gebruik van dynamische transmissiemodellen, waardoor naast de directe effecten ook de indirecte effecten worden meegerekend. Voor griepvaccinatie kunnen deze indirecte effecten in dezelfde orde van grootte liggen als de directe.⁷ Analyses die daaraan voorbijgaan geven dus een te ongunstig beeld van de kosteneffectiviteit (zie verder paragraaf 2.4).

In eerste instantie maakt de modelmatige aanpak een preciezere schatting mogelijk van de effectiviteit en doelmatigheid van griepvaccinatie van specifieke

doelgroepen. Dat is ook de focus van dit advies. Tegelijk biedt deze aanpak meer zicht op de onzekerheden van de berekeningen en op de gevolgen van variaties in parameterwaarden voor de uitkomst. Zo kan bovendien duidelijker worden welke parameterwaarden de grootste invloed hebben en kunnen prioriteiten gesteld worden bij het invullen van belangrijke nog ontbrekende parametergegevens. Een stap verder is te berekenen welke effecten bereikt worden door andere doelgroepen bij de vaccinatie te betrekken.⁸ Een dergelijke beschouwing valt echter buiten het bestek van dit advies.

2.2 Ziektelast

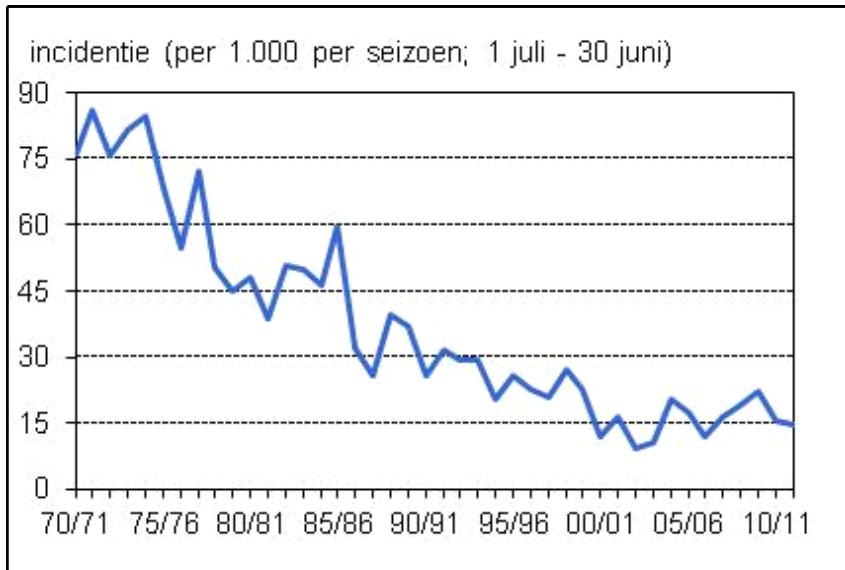
Reeds lang is bekend dat de officiële sterfte door influenza, zoals gerapporteerd in de doodsoorzakenstatistiek van het CBS, de werkelijke sterfte sterk onderschat. Elk jaar valt de piek van influenza-achtige ziektebeelden namelijk samen met de winterpiek van de sterfte door long-, hart- en vaatziekten. Men neemt aan dat bij een deel van deze sterfte een infectie met het influenzavirus een rol speelt.

Er zijn verschillende methoden om de ziektelast door griep, waaronder de oversterfte, te bepalen.⁹ Illustratief zijn becijferingen voor de periode 1997-2003 in het Gezondheidsraadadvies over griepvaccinatie uit 2007.¹⁰ Vergelijking van de ziektelast tijdens het griepseizoen met de ziektelast in de perioden direct voorafgaand aan en direct volgend op het seizoen waarin griep circuleert maakt een uitspraak mogelijk over onder meer de waargenomen extra sterfte en ziekenhuisopnames. Naar schatting bedroeg de oversterfte in de leeftijdsgroep 50-65 jaar (zowel gezonde mensen als mensen met een verhoogd risico) 3,8 per 100.000 personen per winter. De overmaat aan ziekenhuisopnames bij gezonde 50- tot 65-jarigen werd geschat op gemiddeld 17,7 per 100.000 personen per winter. In een bijbehorend artikel werden ook becijferingen gepresenteerd voor 65-plussers.¹¹ De oversterfte bedroeg 96,4 per 100.000 personen per winter en de overmaat aan ziekenhuisopnames 111 per 100.000 personen per winter. Een analyse uit 2012, waarin onderzocht is hoe de seizoensgebonden fluctuatie in sterfte samenhangt met de circulatie van diverse virussen, komt voor oversterfte door griep onder Nederlandse 65-plussers tot vergelijkbare uitkomsten.¹²

Al in het advies uit 2007 wees de Gezondheidsraad erop dat het gaat om becijferde associaties die niet zonder meer als oorzakelijke verbanden mogen worden geïnterpreteerd. De invloed van andere variabele factoren valt namelijk niet uit te sluiten. De commissie onderschrijft deze conclusie en benadrukt dat aan de sterftecijfers onzekerheden blijven kleven die onvermijdelijk voortvloeien uit de onnauwkeurigheid in de toewijzing van doodsoorzaken. Naar haar oordeel is de bij de huidige stand van kennis best verdedigbare schatting dat de jaarlijkse

oversterfte door griep fluctueert van enkele honderden tot één- à tweeduizend, afhankelijk van het circulerende influenzavirus. Ongeveer negen van de tien sterfgevallen doen zich daarbij voor bij 65-plussers. Ziekenhuisopnames voor griep liggen naar schatting enkele malen hoger en fluctueren uiteraard ook jaarlijks.

Wel blijkt er voor de Nederlandse bevolking als geheel al geruime tijd sprake te zijn van een dalende trend in de incidentie van influenza-achtige ziektebeelden (op basis van huisartsconsulten) en in de incidentie van officieel geregistreerde sterfte door griep (zie figuur 1).¹³



Figuur 1 Incidentie van influenza-achtig ziektebeeld van het seizoen 1970/1971 tot en met het seizoen 2011/2012 (gebaseerd op aantal huisartsconsulten voor influenza-achtig ziektebeeld) (Bron: CMR-Peilstations).

Deels lijkt die daling toe te schrijven aan de jaarlijkse griepvaccinatie, maar in hoeverre valt niet precies te zeggen. Ook andere factoren spelen waarschijnlijk een rol, zoals een verbetering van de algemene gezondheidstoestand en een afname van het aantal personen per huishouden.¹⁴ Anderzijds hebben de toegenomen mobiliteit en sociale contacten de kans op influenza mogelijk juist vergroot. Door de vergrijzing stijgt de komende jaren naar verwachting het aantal gevallen van influenza.

Vanaf 1991 steeg de vaccinatiegraad onder ouderen van 28 procent naar meer dan 70 procent in de periode van 1997 tot 2009. Daarna daalde die enigszins. In

2012 heeft 62,4 procent van de doelgroep voor de grieprik zich laten vaccineren, een daling voor het vierde opeenvolgende jaar. Het grootst was de daling in de leeftijdsgroep van 60 tot 65 jaar: van 56,2 procent in 2011 naar 49,8 procent in 2012.¹⁵

2.3 Effectiviteit

Bij medische interventies maakt men onderscheid tussen uitkomsten onder gerandomiseerde en gecontroleerde omstandigheden – werkzaamheid – en wat in de praktijk daadwerkelijk bereikt wordt – effectiviteit of doeltreffendheid –. Gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek (ook bekend onder het Engelse acroniem RCT: *Randomized Controlled Trial*) is de gouden standaard voor het bepalen van de werkzaamheid. Deelnemers worden willekeurig ingedeeld in groepen die of een vaccin krijgen of een placebo. Binnen de duur van het onderzoek wordt geteld hoe vaak klinische eindpunten, zoals door het agens veroorzaakte infectie en sterfte, in de verschillende groepen optreden.

Uit tal van onderzoeken blijkt dat de werkzaamheid van de huidige influenzavaccins bij gezonde ouderen onder condities van een goede ‘match’ tussen vaccin en circulerend virus, ongeveer 60 procent is: bij natuurlijke expositie aan het influenzavirus ligt de incidentie van via laboratoriumbepalingen vastgestelde influenza bij gevaccineerden ongeveer 60 procent lager dan bij mensen die niet gevaccineerd zijn.²⁶

Deelnemers aan een dergelijke RCT vormen echter een veel homogenere groep dan de algemene bevolking. De effectiviteit van een vaccinatie in die bevolking kan er dan ook niet rechtstreeks aan worden afgelezen. Bovendien geeft zo’n RCT geen informatie over de effectiviteit van een meerjarig vaccinatieprogramma en over effecten op langere termijn, zoals de duur van door het vaccin op gang gebrachte immuniteit versus de duur van immuniteit na een natuurlijke infectie. De effectiviteit van een griepvaccinatie hangt af van diverse variabelen, waaronder de feitelijke ‘match’ tussen vaccin en circulerend virus, de mate van viruscirculatie, en de leeftijd van de ontvanger en diens zogeheten immunocompetentie (het vermogen om te reageren op de toediening van het vaccin). Bij effectiviteit wordt onder andere gekeken naar bescherming tegen zogenoemde influenza-achtige ziekten. Omdat die ziektebeelden ook door andere pathogenen kunnen worden veroorzaakt, zal de effectiviteit vaak lager uitvallen dan de werkzaamheid.

Over schattingen van de effectiviteit is veel discussie in wetenschappelijke kring. Dat komt doordat ze gebaseerd zijn op diverse vormen van niet-gerandomiseerd onderzoek. Daarin schuilt precies het probleem: de groepen met en zon-

der vaccinatie kunnen in diverse opzichten verschillen en die verschillen kunnen de uitkomsten vertekenen. Anders gezegd, als men een positief, geen of zelfs een negatief effect vindt onder gevaccineerden vergeleken met niet-gevaccineerden, is niet duidelijk in hoeverre dat effect is toe te schrijven aan de vaccinatie dan wel aan andere factoren, zoals hun gezondheidsstatus. Twee tegengestelde vormen van vertekening door de gezondheidsstatus kunnen de uitkomsten van effectiviteitsmetingen beïnvloeden. Enerzijds kan er sprake zijn van het zogeheten *healthy user* effect: als relatief gezonde mensen zich meer laten vaccineren dan minder gezonde mensen, leidt dat tot een overschatting van de effectiviteit van de vaccinatie. Bij *frailty bias* is het omgekeerde het geval: als mensen met een zwakke gezondheid zich meer laten vaccineren dan relatief gezonde mensen, wordt de effectiviteit van vaccinatie onderschat.

Epidemiologen beschikken over verschillende technieken om de vertekening door zulke versturende variabelen deels te corrigeren. In het geval van onderzoek naar de effectiviteit van griepvaccinatie wordt erop gewezen dat dan niet alleen met gemeten maar ook met ongemeten factoren rekening moet worden gehouden.^{16,17} Ook andere analysemethoden richten zich op het scheiden van effectiviteit en vertekening.^{18,19} Een interessante methode in dit verband is de zogeheten test-negatieve onderzoeksopzet.²⁰⁻²² Het gaat om een modificatie van case-control-onderzoek. De onderzoeksopzet heeft minder last van vertekening, omdat de cases en controles op hetzelfde moment uit dezelfde patiëntengroep worden gekozen. De nauwkeurigheid van de methode neemt toe naarmate de gebruikte laboratoriumbepalingen voor toewijzing van patiënten en controles gevoeliger en specifiekere zijn. Bij minder specifieke testen wordt de effectiviteit van vaccinatie eerder onder- dan overschat.²⁰ Verder is een belangrijk uitgangspunt dat vaccinatie tegen een bepaalde ziekteverwekker geen invloed heeft op andere ziekteverwekkers. Geheel vrij van vertekening is ook deze onderzoeksopzet echter niet, omdat correctie nodig kan zijn voor eventuele verschillen in ernst van de ziekte of in ziektegedrag.²⁰ De methode is sinds 2009 in zwang geraakt om de effectiviteit van vaccinatie tegen virale infecties, vooral influenza, respiratoir syncytieel virus, en rotavirus, te bepalen en is zowel modelmatig als in de praktijk getoetst op validiteit.²⁰

2.4 Doelmatigheid

Kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) is een gebruikelijke manier om doelmatigheid van een medische interventie te bepalen. Naast toepassing van standaard richtlij-

nen verdienen volgens de commissie bij KEA's voor griepvaccinatie twee kwesties extra aandacht.

Het eerste punt betreft de effectiviteit van vaccinatie tegen de kans op blootstelling aan het influenzavirus. Nogal eens wordt aangenomen dat die kans een vaststaand gegeven is, onafhankelijk van de vaccinatiegraad. Dat geldt alleen als het vaccinatieprogramma de circulatie van het virus in de bevolking op geen enkele wijze beïnvloedt. Met andere woorden, de effectiviteit tegen besmettelijkheid wordt dan verondersteld nul procent te zijn. De werkelijkheid is echter anders, zoals de commissie in paragraaf 2.1 al aanstipte. Vaccinatie tegen influenza kan wel degelijk leiden tot minder circulatie van het virus en daarmee tot minder kans op besmetting van ongevaccineerden. Zoals gezegd zijn er aanwijzingen dat deze indirecte effecten bij griepvaccinatie in dezelfde orde van grootte liggen als de directe effecten.⁷ KEA's die voorbijgaan aan deze indirecte effecten geven dus een te ongunstig beeld van de doelmatigheid.

Bij de tweede kwestie is het juist andersom. Hier doet het ertoe of men aanneemt dat griepvaccinatie eenmalig is dan wel jaarlijks wordt herhaald. Dat laatste is de praktijk en betekent dat een KEA strikt genomen de jaarlijks terugkerende kosten moet afwegen tegen de voorkomen ziektelast in een leeftijdscohort dat jaarlijks gevaccineerd wordt. Als deze afweging te gecompliceerd wordt, kan men een vereenvoudigde KEA uitvoeren met een tijdshorizon van slechts één jaar. De KEA heeft dan betrekking op alleen het eerste jaar dat vaccinatie wordt ingevoerd. Houdt men geen rekening met herhaalde vaccinatie en past men de tijdshorizon niet expliciet aan, dan leidt dat tot een te rooskleurig beeld.

Indicaties opnieuw bezien

In 2007 achtte de Gezondheidsraad griepvaccinatie voor gezonde 60-plussers wel en voor gezonde zwangere vrouwen niet aangewezen. Geven sindsdien gepubliceerde wetenschappelijke gegevens aanleiding deze aanbevelingen te herzien? Daarover gaat het in dit hoofdstuk.

3.1 Gezonde 60-plussers

3.1.1 *Achtergronden bij het advies uit 2007*

Naast mensen met medische risicofactoren krijgen personen van 65 jaar en ouder in binnen- en buitenland al lange tijd de grieprik aangeboden. Vanaf 1997 gebeurt dat in ons land via het Nationaal Programma Grieppreventie (NPG), dat door de overheid wordt gefinancierd. Het NPG bleek zeer succesvol, met een vaccinatiegraad die snel toenam en zich stabiliseerde rond 75 tot 80 procent voor de hele risicopopulatie.¹⁰ Ongeveer 20 procent van de totale Nederlandse bevolking, dat wil zeggen 3,5 miljoen mensen, wordt tegenwoordig jaarlijks gevaccineerd. Vragen bleven er wel rijzen, in het bijzonder of uit een oogpunt van doelmatigheid het NPG meer of juist minder doelgroepen zou moeten omvatten. In 2004 leidde dat tot een adviesaanvraag aan de Gezondheidsraad. Als één van de mogelijk toe te voegen doelgroepen werd toen de categorie 50-65 jarigen genoemd. Het advies van de Gezondheidsraad uit 2007 heeft uitvoerig aandacht geschonken aan dit onderwerp.¹⁰

In paragraaf 2.2 noemde de commissie al enkele cijfers over de geschatte ziektelast in de betrokken leeftijdsgroep. In het advies uit 2007 wordt uiteengezet dat na onderverdeling in leeftijdscategorieën per vijf jaar met name de waargenomen oversterfte vanaf de leeftijd van 60 jaar oploopt en dat ook de overmaat aan ziekenhuisopnames in die groep het grootst is. Verder leerde een KEA dat de kosten van griepvaccinatie voor 60-65 jarigen met € 15.810 per gewonnen levensjaar (inclusief kosten van productiviteitsverliezen) onder de drempelwaarde van € 20.000 lag, die toentertijd vaak als maatstaf voor doelmatigheid voor interventies werd gehanteerd. Op grond van die analyse deed de Gezondheidsraad de aanbeveling de groep gezonde 60-65 jarigen aan de doelgroepen voor griepvaccinatie toe te voegen. Deze aanbeveling werd overgenomen door de overheid.

3.1.2 *Twijfel over het nut van griepvaccinatie voor ouderen*

Kort na publicatie van het advies uit 2007 verscheen een kritisch artikel over het nut van griepvaccinatie voor ouderen.²³ Volgens de auteurs zou het positieve effect voor een groot deel veroorzaakt worden doordat vooral gezonde en niet de meest kwetsbare ouderen zich laten vaccineren (het in 2.3 genoemde ‘healthy user’ effect). Ook het gebruik van te weinig specifieke eindpunten, zoals sterfte door ongeacht welke oorzaak, zou vertekening in de hand werken.

De laatste jaren is de mogelijke invloed van deze vertekening nader onderzocht met analysetechnieken waarop de commissie in paragraaf 2.2 al wees.^{18,19,20} Daaruit komt naar voren dat standaard observationeel onderzoek de bedoelde vertekening onvoldoende weet bloot te leggen en daarmee tot een grotere of kleinere overschatting van de effectiviteit van griepvaccinatie voor ouderen leidt. Daarom wordt tegenwoordig gebruik gemaakt van de test-negatieve studieopzet.^{24,25}

3.1.3 *Systematische overzichten en meta-analyses*

Er zijn diverse overzichtsartikelen en meta-analyses over de effectiviteit van griepvaccinatie bij ouderen (met name 65-plussers) beschikbaar. Recent hebben Manzoli en collega’s die op hun beurt in samenhang geanalyseerd (in totaal betreft het 15 meta-analyses).²⁶ Ook is kort geleden een hele reeks meta-analyses op methodologische kwaliteit beoordeeld.^{26,27} Methodologisch hoog scoort de Cochrane-analyse.²⁸ Daarin worden de kenmerken en beperkingen van onderzoeken naar het nut van deze vaccinatie stap voor stap besproken. Er blijkt wel veel observationeel onderzoek te zijn verricht, maar slechts één RCT te zijn uit-

gevoerd, met bovendien onvoldoende zeggingskracht om werkzaamheid tegen complicaties aan te kunnen tonen. Dat brengt de opstellers van het rapport tot de conclusie dat geen harde uitspraken mogelijk zijn over de effectiviteit van griepvaccinatie bij ouderen. Een meta-analyse van nog recentere datum komt tot dezelfde conclusie.²⁹ Tegelijk concluderen de betreffende onderzoekers dat epidemiologische analyses zoals vermeld in de vorige paragraaf wel aanwijzingen bieden voor een zekere mate van effectiviteit van vaccinatie tegen sterfte en ziekenhuisopnames, zij het dat de bewijskracht beperkt is. Manzoli en collega's merken bovendien op dat de Cochrane-analyse tot paradoxale uitspraken leidt, bijvoorbeeld dat vaccinatie van ouderen niet effectief zou zijn bij het voorkómen van ziekenhuisopnames en sterfte door ziekten aan de luchtwegen, maar wel effectief bij het voorkómen van ziekenhuisopnames voor influenza en van sterfte door welke oorzaak dan ook. Volgens hen komt dat door vertekeningen in de door Cochrane gevolgde aanpak. Zelf concluderen zij dat vaccinatie van ouderen een zekere mate van bescherming biedt tegen ziekte en sterfte door natuurlijk opgelopen influenza, maar dat de vaccineffectiviteit lager is dan onder jongere leeftijdsgroepen. De commissie onderschrijft dit standpunt.

Vorig jaar verscheen een artikel waarin de data van de Cochrane-analyse anders zijn geordend.³⁰ Kern van deze herhaalde analyse is dat een nadere selectie is gemaakt van dezelfde gegevens, onder andere door weglating van onderzoeken naar de vaccineffectiviteit in situaties waarin er nauwelijks influenzavirus circuleerde (dit laatste komt in Nederland gemiddeld eens per 7 seizoenen voor).³⁰ De auteurs van het artikel komen tot de conclusie dat vaccinatie tegen influenza bij ouderen wel degelijk effectief is, maar dan beperkt tot seizoenen waarin sprake is van significante viruscirculatie en daardoor kans op infectie en infectiecomplicaties. De vaccineffectiviteit tegen bewezen influenza-infecties wordt dan geschat op ongeveer 50 procent. De geobserveerde vaccineffectiviteit blijkt af te nemen naarmate de viruscirculatie lager is en bereikt, rekenkundig, nul indien er in een seizoen helemaal geen virus circuleert en er derhalve geen influenza voorkomt.

De commissie maakt bij deze herhaalde analyse de volgende methodologische kanttekening. De standaard epidemiologische definitie van vaccineffectiviteit impliceert dat bij de berekening van de effectiviteit van een meerjarig vaccinatieprogramma ook seizoenen met weinig viruscirculatie moeten worden meegenomen. Deze gemiddelde effectiviteit wordt gehanteerd bij de bepaling van de gemiddelde kosteneffectiviteit van het programma door de jaren heen. De herhaalde analyse zegt dus eerder iets over de effectiviteit onder bepaalde condities. Waardevol is de herhaalde analyse vooral omdat tegenwicht wordt geboden aan twee volgens de commissie onjuiste opvattingen: ten eerste, dat de gepubli-

ceerde onderzoeken geen enkele uitspraak zouden toelaten over de effectiviteit van vaccinatie van ouderen – de stelling van de Cochrane-onderzoekers – en, ten tweede, dat vaccinatie van ouderen tegen influenza *per se* noch werkzaam noch effectief zou zijn.

3.1.4 Oordeel van de commissie

In welke mate griepvaccinatie ouderen beschermt tegen ernstige effecten als ziekenhuisopnames en sterfte, is niet goed bekend. Aanwijzingen daarvoor zijn er naar het oordeel van de commissie wel degelijk, maar volgens recente analyses lijkt de effectiviteit van jaarlijks herhaalde vaccinatie kleiner dan soms verondersteld. Duidelijk is echter dat de effectiviteit per seizoen sterk kan fluctueren. Omdat de mate van circulatie van influenzavirus in het eerstvolgende griepseizoen niet valt te voorspellen, blijft vaccinatie van ouderen tegen influenza naar het oordeel van de commissie aangewezen. Ook de in paragraaf 2.2 vermelde dalende trend in de incidentie van influenza-achtige ziekten vindt de commissie daarbij een argument. Voor een, niet precies bekend, deel lijkt die trend toegeschreven te kunnen worden aan het jarenlang op grote schaal vaccineren van ouderen, een demografische groep die voorlopig nog in omvang zal toenemen.

Gegeven deze stand van kennis heeft de commissie zich nog eens gebogen over de KEA in het advies uit 2007. Die KEA lag, zoals gezegd, ten grondslag aan de uitbreiding van het NPG met de groep 60-65 jarigen. De commissie constateert dat in die KEA een tijdshorizon van één jaar is gehanteerd, waarbij de kosten van één jaar vaccinatie van 60-65 jarigen is afgewogen tegen gezondheidswinst over de verwachte 25 levensjaren. Zoals toegelicht in paragraaf 2.4 leidt dat tot een zekere overschatting van kosteneffectiviteit. Verder is uitgegaan van een relatief goede vaccineffectiviteit: 70 procent. Ook daarmee is de kosteneffectiviteit eerder over- dan onderschat. Indirecte effecten (vaccineffectiviteit tegen besmettelijkheid) werden daarentegen niet meegerekend, zodat de kosteneffectiviteit van de vaccinatie vanuit dat perspectief is onderschat.

Wat betekent dit alles per saldo voor de kosteneffectiviteit? Die vraag laat zich alleen goed beantwoorden via een nieuwe KEA die bij de modellering rekening houdt met de in paragraaf 2.1.3 genoemde variabelen, parameters en onzekerheden. Wel vermoedt de commissie dat de gemiddelde kosteneffectiviteit van het vaccinatieprogramma door de jaren heen boven de destijds gehanteerde bovengrens van € 20.000 per gewonnen levensjaar zal uitkomen. Net als de effectiviteit kan daarbij de kosteneffectiviteit per seizoen sterk fluctueren. De commissie beklemtoont dat deze bovengrens geen onwrikbaar getal is. Over die waarde werd en wordt verschillend gedacht, zowel nationaal als internationaal.

Daarbij was de in 2007 genomen bovengrens van € 20.000 een duidelijk lage grenswaarde. Ter vergelijking: in 2006 adviseerde de Raad voor Volksgezondheid en Zorg (RVZ) om in Nederland € 80.000 per gewonnen levensjaar als bovengrens voor doelmatigheid te hanteren.³¹ De WHO stelde in 2003 een variabele maatstaf voor met drie maal het Bruto Nationaal Product per hoofd van de bevolking als plafond.³² Gelet op deze ruime bandbreedte van grenswaarden acht de commissie voortzetting van het huidige programma gerechtvaardigd. Hierbij laat zij ook meewegen dat binnen afzienbare termijn naar verwachting beter werkzame vaccins beschikbaar komen (zie hoofdstuk 4). Met het oog daarop is het belangrijk de bestaande infrastructuur voor de vaccinatie tegen influenza te handhaven.

3.2 Gezonde zwangere vrouwen

3.2.1 Overwegingen in het advies uit 2007

De Gezondheidsraad was in 2007 duidelijk over vaccinatie van zwangere vrouwen tegen griep: bij gezonde zwangere vrouwen lijkt geen sprake te zijn van een aanmerkelijke ziektelast door griep. Bij kinderen jonger dan zes maanden wel, maar ontbreekt bewijs dat vaccinatie van de moeder effectieve en doelmatige bescherming tegen een gecompliceerd beloop van griep biedt. De raad zag des tijds dan ook geen reden gezonde zwangere vrouwen toe te voegen aan de doelgroepen voor de griepvaccinatie.

3.2.2 Nieuwe gegevens en oordeel van de commissie

In de adviesaanvraag wordt aandacht gevraagd voor de aanbeveling van de WHO zwangere vrouwen in griepvaccinatieprogramma's op te nemen. In 2010 nog bracht de Gezondheidsraad apart advies uit over vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep.³³ Bij zwangere vrouwen zonder medische risicofactoren was de ziektelast volgens het advies beperkt. Een algemeen vaccinatieaanbod aan deze groep zou daarom niet gerechtvaardigd zijn. Wel besloot het advies met de kanttekening dat belangrijke veranderingen in het influenzavirus of in de epidemiologie van griep bij zwangere vrouwen tot een heroverweging zouden kunnen leiden.

Inmiddels liggen de uitkomsten ter tafel van een in Bangladesh uitgevoerde RCT onder zwangere vrouwen en hun latere baby's, de eerste in zijn soort, voor zover de commissie bekend.^{34,35} Bij de gevaccineerde vrouwen en hun baby's bleken zich minder vaak luchtwegklachten met koorts voor te doen. De onder-

zoekers merken zelf echter al op dat verdere en grotere onderzoeken nodig zijn om beter zicht te krijgen op de effectiviteit van griepvaccinatie voor deze groep. De commissie is het daarmee eens en vindt bovendien dat daarbij naar ernstiger effecten gekeken moet worden. Overigens is het de vraag in hoeverre deze in Bangladesh verzamelde gegevens toepasbaar zijn voor ons land.

Een recente meta-analyse wijst ook op de noodzaak onderscheid te maken tussen vaccinatie bij jaarlijks terugkerende seizoensgriep en vaccinatie ten tijde van een pandemie door een nieuwe virusvariant.³⁶ Anders dan bij pandemische griep is er geen bewijs dat gezonde zwangere vrouwen een verhoogde kans hebben op een gecompliceerd beloop van seizoensgriep vergeleken met niet-zwangere vrouwen. Er zijn dus geen goede argumenten om in dit geval tot vaccinatie van alle zwangeren over te gaan.

Op weg naar betere vaccins

Zoals de commissie al even aanstipte, is de werkzaamheid van de huidige influenzavaccins minder goed dan die van veel andere vaccins. Hoe komt dat en hoe zou het in de toekomst beter kunnen? Daarop gaat de commissie in dit hoofdstuk nader in.

4.1 Oorzaken van de suboptimale werkzaamheid van influenzavaccins

Om te beginnen is de respons op vaccinatie tegen influenza beperkt. In tegenstelling tot de meeste andere vaccins bevatten de huidige vaccins tegen influenza meestal geen zogeheten adjuvantia, immuunstimulerende stoffen. Ook wordt per seizoen maar één keer gevaccineerd. De vaccins zijn vooral gericht op de humorale afweer, dat wil zeggen op de inductie van virus-specifieke antistoffen, en veel minder op de cellulaire immuniteit, in het bijzonder de inductie van cytotoxische T-lymfocyten. Bovendien worden de vaccins toegediend via een injectie, waarbij slechts een systemische afweerreactie wordt opgewekt en geen lokale, zogeheten mucosale, immuniteit in de luchtwegen en longen. Een belangrijke factor is ook dat er slechts tegen een zeer beperkt aantal antigenen een respons wordt geïnduceerd. Verder is de opgewekte bescherming van relatief korte duur. Dat duidt erop dat de vaccins onvoldoende een zogeheten immunologisch geheugen opwekken. Dit houdt weer verband met een tekortschietende inductie van cellulaire immuniteit. Daar doorheen speelt het fenomeen van wat in het Engels *original antigenic sin* wordt genoemd, waarbij de immunerespons op een

griepvaccin mede afhangt van de eerdere vaccinaties of blootstelling aan griepvirus. Het immuunsysteem blijft dan bij voorkeur antistoffen produceren tegen virale antigenen vanwege de eerste blootstelling en reageert minder met specifieke antistoffen tegen nieuwe antigenen van een verwant, maar later toegediend vaccin. Voor de doelgroep van 60-plussers, en dan vooral de ouderen onder hen, speelt daarnaast het fenomeen van veroudering van het menselijke immuunsysteem ('*immunosenescence*') een belangrijke rol.³⁷

Cruciaal bij dit alles is het immunologische correlaat van bescherming, gebaseerd op de zogeheten hemagglutinatie inhibitie (HI)-titer van het serum van gevaccineerde personen kort na de vaccinatie. De HI-titer is een maat voor de hoeveelheid antistof tegen het virale hemagglutinine antigeen (HA) in het bloed van de testpersoon. Bij hantering van de HI-titer als criterium voor bescherming blijven belangrijke aspecten van de afweerreactie tegen influenza buiten beschouwing. Daartoe behoren de inductie van antistoffen tegen andere, mogelijk minder variabele, antigenen van het influenzavirus, de inductie van mucosale antistoffen, de inductie van immunologisch geheugen en de inductie van cytotoxische T-lymfocyten (CTL's).

4.2 Gefaseerde ontwikkeling

Volgens recente immunologische inzichten lijkt een bredere en meer langdurige bescherming tegen het influenzavirus wel degelijk tot de mogelijkheden te behoren.³⁸ Een eerste stap betreft verdere verbetering van de huidige geïnactiveerde influenzavaccins, met als doel een hogere werkzaamheid te bereiken dan de huidige 60% bij ouderen.

4.2.1 *Verbeterde surveillance van circulerende influenzavirussen*

De suboptimale werkzaamheid van de huidige vaccins is ten dele terug te voeren op een onvolledige 'match' tussen de virussen die zijn opgenomen in het vaccin in een gegeven jaar en de werkelijk circulerende virussen in het naderende winterseizoen. Mismatch, in diverse gradaties, treedt met enige regelmaat op. Om de kans op een 'mismatch' te minimaliseren intensificeert men momenteel de surveillance van circulerende influenzavirussen. Dit zal tot een betere voorspelling leiden welke virussen in een naderend winterseizoen zullen circuleren. En daardoor zal de vaccinsamenstelling doelgerichter kunnen worden.

4.2.2 *Quadrivalente vaccins*

Een tweede manier om 'mismatch' tussen vaccin en circulerend virus te minimaliseren betreft de introductie van zogeheten quadrivalente influenzavaccins. Het is gebleken dat sinds ongeveer 2000 twee verschillende stammen van het influenza B virus tegelijk circuleren. De immuunrespons tegen de ene stam biedt nauwelijks bescherming tegen de andere. Als oplossing voor dit probleem is voorgesteld om naast de beide influenza A virussen van het trivalente vaccin, beide influenza B virussen in het jaarlijkse vaccin te includeren. In Europa zijn deze quadrivalente vaccins nu nog niet toegelaten, maar spoedige registratie ligt in de lijn der verwachting.

4.2.3 *Toepassing van adjuvantia*

De werkzaamheid van de bestaande geïnactiveerde influenzavaccins kan ook worden verbeterd door toepassing van adjuvantia. Er zijn op dit moment enkele adjuvantia beschikbaar en nog diverse in ontwikkeling. De commissie acht het echter niet waarschijnlijk dat toepassing van dergelijke adjuvantia, zonder andere meer radicale aanpassingen, de huidige influenzavaccins ingrijpend zal verbeteren, vooral waar het gaat om kruisbescherming tegen verschillende subtypen van het virus.

4.2.4 *Respons op neuraminidase (NA)*

De bestaande influenzavaccins bevatten naast HA ook het oppervlakte-eiwit NA. Voor de NA-component is jarenlang minder aandacht geweest. Bekend is echter dat ook NA-specifieke antistoffen de vermeerdering van het influenzavirus en de ernst en duur van ziektesymptomen kunnen reduceren. Ook bij NA treedt antigenedrift op, maar tot voor kort waren geen methoden beschikbaar om deze antigenedrift voor grote aantallen virussen in kaart te brengen. Daarnaast ontbraken methoden om de minimale hoeveelheid NA-eiwit per vaccindosis vast te stellen of de op NA gerichte antistofrespons te meten. Op deze gebieden is de nodige vooruitgang te verwachten.³⁹

4.2.5 *Vaccinatie met hogere doses*

De immuunrespons tegen influenza hangt af van de gebruikte vaccindosis. Vaccinatie met hogere doses aan hemagglutinine dan de gebruikelijke 15 microgram

leiden tot hogere antistofniveaus in het bloed, ook bij ouderen. In 2009 werd in de Verenigde Staten speciaal voor ouderen een trivalent influenzavaccin met 60 microgram hemagglutinine geregistreerd.⁴⁰ Een verhoging van de antistofrespons kan ook worden bereikt worden door het geven van een tweede zogeheten booster-dosis.⁴¹ De effectiviteit van vaccinatie met hogere of herhaalde doses bij ouderen is echter nog niet vastgesteld.

4.3 Langetermijnperspectief: een universeel vaccin

De zojuist beschreven ontwikkelingen spelen op relatief korte termijn. Maar hoe zit het met de mogelijkheden voor een universeel influenza, dat bescherming biedt tegen een groot aantal, of idealiter alle, subtypen en varianten van het influenzavirus, inbegrepen nieuwe subtypen uit reservoirs bij dieren, die een pandemische bedreiging zouden kunnen vormen? Naar de verwachting van de commissie zal het zeker nog wel tien jaar duren voordat zo'n vaccin beschikbaar komt. Wel kan volgens haar op voorhand worden gesteld dat een universeel vaccin radicaal zal afwijken van de huidige vaccins en een ingrijpende aanpassing van de huidige regelgeving en vaccinatiepraktijk met zich zal meebrengen. De commissie schetst kort enkele lijnen waarlangs de ontwikkeling van zo'n universeel vaccin kan verlopen.³⁸

4.3.1 Antistoffen tegen geconserveerde antigenen

Verrassend waren de ervaringen met de wereldwijde uitbraak van de Mexicaanse griep in 2009. Deze pandemie kende een veel milder beloop dan aanvankelijk werd verwacht, mede omdat een groot deel van de normaal kwetsbare groep ouderen relatief ongemoeid bleef. Veel van deze ouderen bleken virus-neutraliserende antistoffen te hebben. De aanwezigheid van de betreffende antistoffen kon worden toegeschreven aan een zekere verwantschap tussen het Mexicaanse griepvirus en een nazaat van het Spaanse griepvirus, waaraan deze ouderen in hun vroege jeugd blootgesteld waren geweest. Belangrijk hierbij is dat deze bescherming werd geïnduceerd door eerdere infectie en niet door vaccinatie.

Dat een infectie betere bescherming biedt dan de huidige vaccinatie, duidt volgens de commissie op de noodzaak om bij de ontwikkeling van nieuwe, meer universele, vaccins uit te gaan van de karakteristieken van de immunrespons tegen een authentieke influenza-infectie. Vervolgens zou deze respons moeten worden geoptimaliseerd met betrekking tot kruisreactiviteit tegen verschillende subtypen van het virus.

Een van de onderzoekslijnen richt zich op vaccins die virus-neutraliserende antistoffen induceren tegen relatief geconserveerde (dat wil zeggen niet-variabele) antigenen van het virus. Van de experimentele universele influenzavaccin-kandidaten zijn de vaccins gebaseerd op het extracellulaire domein van het membraaneiwit M2 momenteel het verst gevorderd.

4.3.2 *Inductie van cytotoxische T-lymfocyten*

Bij een tweede vorm van experimenteel onderzoek gaat het om vaccins die cellulaire immuniteit induceren, zoals cytotoxische T-lymfocyten (CTL's). Anders dan virus-neutraliserende antistoffen voorkomen CTL's infectie van cellen door het influenzavirus niet, maar schakelen ze door een virus geïnfecteerde cellen in een vroeg stadium uit. Belangrijk hierbij is dat CTL's vooral gericht zijn tegen interne antigenen van het virus, zoals het nucleoproteïne (NP) en het matrix-eiwit (M1), die relatief geconserveerd zijn onder varianten en subtypen van het virus. Inductie van CTL-activiteit bevordert zo kruisbescherming.

4.3.3 *Toepassing van virale vectoren*

Er wordt ook onderzoek gedaan naar het gebruik van virale vectoren: genetisch gemodificeerde virussen die antigenen afkomstig van het influenzavirus tot expressie brengen. De vectorvirussen zijn vaak levend verzwakt of kunnen slechts een enkele ronde van replicatie ondergaan. Zulke virussen zijn daarom ongevaarlijk, maar hebben wel het vermogen om vooral de cellulaire immun-respons te activeren. Bij influenzavaccinatie kan zo naar verwachting niet alleen een goede kruisbescherming maar ook een langdurige bescherming worden opgewekt, door adequate activering van het immunologisch geheugen. Wel schat de commissie in dat het nog geruime tijd zal duren alvorens een dergelijk vaccin op de markt komt.

4.3.4 *Alternatieve toedieningsvormen*

Bij het ontwerp van nieuwe influenzavaccins, bijvoorbeeld levend verzwakte influenzavirusvaccins, wordt verder nog aandacht besteed aan alternatieve toedieningsvormen, zoals toediening via een neusspray of een inhalator. Toediening via de luchtwegen volgt de route van binnenkomst van het virus en heeft bovendien als voordeel dat mucosale immuniteit kan worden opgewekt als een eerste verdedigingslinie tegen het virus.

4.4 Aanpassing van regelgeving en vaccinatiepraktijk

Tot besluit merkt de commissie nog op dat de huidige regelgeving voor registratie en vrijgave van influenzavaccins zal moeten worden aangepast wanneer eenmaal universele vaccins beschikbaar zijn. Bij de toetsing van radicaal nieuwe vaccins, of het nu gaat om een vaccin dat antistoffen induceert tegen geconserveerde antigenen of om een vaccin dat cellulaire of mucosale immuniteit opwekt, vormt de serum HI-titer niet langer een relevante maat voor bescherming en zullen andere correlaten van bescherming moeten worden geïdentificeerd en gevalideerd. Als er een universeel influenzavaccin met een langdurige werkzaamheid beschikbaar komt, zal bovendien de huidige praktijk van jaarlijkse vaccinaties verdwijnen.

Epiloog

Dat er onder wetenschappers discussie is over het nut van de griepvaccinatie voor bepaalde groepen in de bevolking, in het bijzonder gezonde ouderen, valt te begrijpen. Het influenzavirus ondergaat geregeld kleine genetische veranderingen en de huidige vaccins werken om meerdere redenen suboptimaal. De geschiedenis van influenzavaccinatie speelt ook mee: anders dan tegenwoordig te doen gebruikelijk is bij de beoordeling van medische interventies, zijn aan de invoering van influenzavaccinatie voor ouderen geen uitvoerige en goed opgezette RCT's voorafgegaan. Daardoor is de wetenschappelijke onderbouwing voor deze vaccinatie minder goed dan we zouden wensen. Toch zijn er volgens de commissie aanwijzingen genoeg dat de huidige vaccins werkzaam zijn en ook ouderen beschermen tegen influenza en de complicaties daarvan. Wel kan de effectiviteit van het vaccinatieprogramma per griepseizoen sterk fluctueren, afhankelijk van de match tussen de circulerende en voor het vaccin gebruikte virusstammen. Ook komen seizoenen voor waarin er nauwelijks influenzavirus circuleert, maar wanneer dat het geval is valt niet te voorspellen. De gemiddelde kosteneffectiviteit van het vaccinatieprogramma door de jaren heen is hoogstwaarschijnlijk minder gunstig dan becijferd in het advies uit 2007, maar lijkt zich nog altijd te bewegen binnen (inter)nationaal genoemde of geaccepteerde grenzen voor doelmatigheid. De waarde van vaccinatie van gezonde zwangere vrouwen tegen influenza is volgens de commissie nog onvoldoende duidelijk. Er zijn op dit moment te weinig aanwijzingen dat er bij hen sprake is van een aanmerke-

lijke ziektelast of dat vaccinatie een effectieve bescherming biedt tegen een gecompliceerd beloop van seizoensgriep bij hun latere baby's.

De commissie vindt het belangrijk en acht het ook mogelijk om beter zicht te krijgen op de effectiviteit en doelmatigheid van het vaccinatieprogramma voor gezonde ouderen. Gaat het om een betere bepaling van de effectiviteit, dan is in principe de beste aanpak om een grote prospectieve RCT uit te voeren over meerdere seizoenen. Volgens de commissie is een dergelijk onderzoek in de praktijk echter niet goed haalbaar. De commissie ziet meer heil in innovatieve methoden als de test-negatieve onderzoeksopzet, die minder gevoelig is voor vertekening dan andere vormen van observationeel onderzoek. Verder beveelt zij aan een nieuwe KEA uit te laten voeren, gebaseerd op meerjarige dynamische modellen waarbij rekening wordt gehouden met de laatste gegevens en met het repeterende karakter van het vaccinatieprogramma.

De commissie vindt tot besluit dat griepvaccinatie bezien moet worden met een blik op de toekomst. Naar verwachting komen betere vaccins beschikbaar, waardoor de effectiviteit van het vaccinatieprogramma zal toenemen. Zoals de commissie al vermeldde, is er voor de bevolking als geheel sprake van een dalende trend in de incidentie van influenza-achtige ziektebeelden en van officieel geregistreerde sterfte door griep. Het jaarlijkse vaccineren van miljoenen Nederlanders tegen griep lijkt daar deels aan te hebben bijgedragen. Ook vanuit dat perspectief acht de commissie het ongewenst om het huidige vaccinatieprogramma voor ouderen te wijzigen. Eerder stelde de Gezondheidsraad dat voor de toepasbaarheid van het NPG in Caribisch Nederland een aparte beoordeling nodig zou zijn.⁴²

Literatuur

-
- 1 Gezondheidsraad. Verslag debatmiddag griepvaccinatie. Den Haag, 2012 (http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/Brief_VWS_verslaggriepdebat.pdf).
 - 2 Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/02.
 - 3 Gezondheidsraad. Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/21.
 - 4 Jit M, Newall A, Beutels P. Key issues for estimating the impact and cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination strategies. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013; 9: 834-40.
 - 5 Baguelin M, Hoek A, Jit M, e.a. Vaccination against pandemic influenza A/H1N1v in England: A real-time economic evaluation. *Vaccine* 2010; 28: 2370-84.
 - 6 Halloran E, Longini I, Struchiner C. *Design and Analysis of Vaccine Studies*. Berlin: Springer, 2010.
 - 7 Baguelin M, Jit M, Millar E, e.a. Health and economic impact of the seasonal influenza vaccination programme in England. *Vaccine* 2012; 30: 3459-62.
 - 8 Baguelin M, Flasche S, Camacho A, e.a. Assessing optimal target populations for influenza vaccination programmes: an evidence synthesis and modeling study. *PLoS Med* 10(10): e1001527.
 - 9 Lemaitre M, Carrat F, Rey G, e.a. Mortality burden of the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in France: comparison to seasonal influenza and the A/H3N2 pandemic. *PLoS ONE* 7(9): e45051.
 - 10 Gezondheidsraad. Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/09.
 - 11 Jansen A, Sanders E, Hoes A, e.a. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalisations. *Eur Respir J* 2007; 30: 1158-66.
-

- 12 Asten L van, Wijngaard C van den, Pelt W van, e.a. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *JID* 2012; 206: 628-39.
- 13 Nationaal Kompas Gezondheid. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/ademhalingswegen/influenza/trend>.
- 14 Dijkstra F, Donker G, Wilbrink B, e.a. Long time trends in influenza-like illness and associated determinants in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 473-9.
- 15 IQ Scientific Institute for Quality of Healthcare. Monitoring vaccinatiegraad Nationaal Programma Grieppreventie 2012. Nijmegen: UMC St Radboud, 2013.
- 16 Groenwold R, Hoes A, Hak E. Impact of influenza vaccination on mortality risk among the elderly. *Eur Respir J* 2009; 34: 56-62.
- 17 Nichol K, Nordin J, Nelson D, e.a. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007; 357: 1373-81.
- 18 Fireman B, Lee J, Lewis N, e.a. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 650-56.
- 19 Wong K, Campitelli M, Stukel T, e.a. Estimating influenza vaccine effectiveness in community-dwelling elderly patients using the instrumental variable analysis method. *Arch Intern Med* 2012; 172: 484-91.
- 20 Orenstein E, De Serres G, Haber M, e.a. Methodological issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 623-31.
- 21 Jackson M, Nelson J. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013; 31: 2165-8.
- 22 Serres G de, Skowronski D, Wu X, e.a. The test-negative design: validity, accuracy, and precision of vaccine efficacy estimates compared to the gold standard of randomised placebo-controlled trials. *Euro Surveill* 2013; 18(37): pii: 20585.
- 23 Simonsen L, Taylor R, Viboud C, e.a. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 658-66.
- 24 Kissling E, Valenciano M, Buchholz U, e.a. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13. *Euro Surveill* 2014; 19(6); pii: 20701.
- 25 McNeil S, Shine V, Andrew M, e.a. Interim estimates of 2013/14 influenza clinical severity and vaccine effectiveness in the prevention of laboratory-confirmed influenza-related hospitalization. Canada, February 2014. *Euro Surveill* 2014; 19(9): pii: 20729.
- 26 Manzoli L, Ioannidis J, Flacco M, e.a. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly. A critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012; 8: 851-62.
- 27 Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Methodological quality of systematic reviews on influenza vaccination. *Vaccine* 2014; 32: 1678-84.
-

- 28 Jefferson T, Pietranonj C, Al-Ansary I, e.a. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD004876.
- 29 Osterholm M, Kelley N, Sommer A, e.a. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 36-44.
- 30 Beyer W, McElhaney J, Smith D, e.a. Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. *Vaccine* 2013; 31: 6030-3.
- 31 Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Zinnige en duurzame zorg. Den Haag: RVZ, 2006.
- 32 World Health Organisation. WHO guide to costeffectiveness analysis. Geneva: WHO, 2003.
- 33 Gezondheidsraad. Vaccinatie van zwangere vrouwen tegen seizoensgriep 2010-2011. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/14.
- 34 Zaman K, Roy E, Arifeen S, e.a. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008; 359: 1555-64.
- 35 Steinhoff M, Omer S, Roy E, e.a. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012; 184: 645-53.
- 36 Mertz D, Kim T, Johnstone J, e.a. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5061.
- 37 Goronzy J, Weyand C. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol* 2013; 14: 428-36.
- 38 Wong S, Webby R. Traditional and new influenza vaccines. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 476-92.
- 39 Marcelin G, Sandbulte M, Webby R. Contribution of antibody production against neuraminidase to the protection afforded by influenza vaccines. *Rev Med Virol* 2012; 22: 267-79.
- 40 Moro P, Arana J, Cano M, e.a. Postlicensure safety surveillance for high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in the vaccine adverse reporting system, 1 July 2010-31 December 2010. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1608-14.
- 41 Roos-Van Eindhoven D, Cools H, Westendorp R, e.a. Randomized controlled trial of seroresponses to double dose and booster influenza vaccination in frail elderly subjects. *J Med Virol* 2001; 63: 293-8.
- 42 Gezondheidsraad. Het Rijksvaccinatieprogramma in Caribisch Nederland. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/13.
-

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 15 mei 2013 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad om advies over enkele kwesties met betrekking tot de jaarlijkse vaccinatie tegen seizoensgriep. De minister schreef (brief kenmerk PG/CI-3161906):

Elk najaar ontvangen ongeveer 3,5 miljoen Nederlanders de griepvaccinatie bij hun huisarts of in hun zorginstelling. Deze mensen komen in aanmerking voor een gratis vaccinatie via het Nationaal Programma Grieppreventie (NPG) omdat zij een verhoogd risico lopen om ernstig ziek te worden door griep. De adviezen van de Gezondheidsraad vormen de basis voor de uitvoering van het NPG.

In 2007 hield de Gezondheidsraad de aanbevelingen voor doelgroepen tegen het licht en ging de raad na of nieuwe doelgroepen moesten worden toegevoegd, dan wel of de vaccinatie van bepaalde bestaande doelgroepen beëindigd zou kunnen worden. Op basis van dat advies heeft mijn ambtsvoorganger besloten de ondergrens voor de leeftijdsgebonden indicatie voor griepvaccinatie te verlagen van 65 tot 60 jaar. In september 2011 heeft de Gezondheidsraad op basis van een zorgvuldige afweging van alle bekende gegevens dat advies opnieuw bevestigd. Daarbij is nadrukkelijk stil gestaan bij de bewijskracht en de beperkingen in de onderzoeksgegevens die bij de adviezen zijn betrokken.

Uw raad heeft in juni 2012 een debatmiddag georganiseerd over de wetenschappelijke en maatschappelijke aspecten van de griepvaccinatie. Ik heb de conclusies van die middag van u ontvangen. U geeft aan dat gelet op de bekende beperkte effectiviteit van het vaccin de vraag moet worden gesteld of het vaccin voor alle doelgroepen kosteneffectief is. U gaat nu een nieuwe commissie instellen die

de laatste stand van wetenschap naast de bestaande adviezen legt en daarbij met name kijkt naar de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van jaarlijkse griepvaccinatie in de risicogroep 'gezonde 60-plusser'.

Ik zie uw advies graag tegemoet en ik wil u vragen de volgende overwegingen bij uw beraadslagingen te betrekken.

In een recente publicatie in *The Lancet Infectious Diseases* stelt de directeur van het European Centre for Disease Prevention and Control dat een lage effectiviteit van het griepvaccin de aanbeveling aan risicogroepen om zich te vaccineren ondermijnt. Hoewel hij concludeert dat vaccinatie de meest effectieve preventie tegen griep blijft, doet hij een oproep aan overheden, autoriteiten en farmaceuten om na te gaan waarom het griepvaccin matig werkt en die problemen aan te pakken. Ik vraag aan u om uw commissie daarom om niet uitsluitend te laten kijken naar de bewijskracht van de onderbouwing van de bestaande studies, maar ook vanuit die kennis te adviseren over de gesignaleerde beperkingen van het vaccin en hoe die zouden kunnen worden aangepakt.

U heeft aangegeven dat de nieuwe commissie zich met name zal richten op de onderbouwing van de risicogroep 'gezonde 60-plusser'. Ik vraag u ook het staande advies van de GR om gezonde zwangere vrouwen niet als doelgroepen voor de griepvaccinatie te zien tegen het licht te houden. Aanleiding voor mij is de recente aanbeveling van de World Health Organisation (WHO) om zwangere vrouwen met prioriteit toe te voegen als doelgroep van de griepvaccinatieprogramma's. Ik wil graag weten hoe u de door de WHO aangehaalde onderbouwing van een aanzienlijk verhoogd risico op ernstige ziekte bij zwangere vrouwen, in combinatie met de veronderstelde bescherming van hun zuigelingen beoordeelt, in het licht van de Nederlandse situatie, en of u, alles overziend, adviseert om gezonde zwangere vrouwen toe te voegen aan de doelgroepen van het NPG.

De discussie onder wetenschappers en beroepsgroepen over de mate van effectiviteit van griepvaccinatie en de omvang en het bereik van het NPG maakt dat uw advies bij een breed publiek op belangstelling kan rekenen. Ik wil u vragen bij de vormgeving van uw advies aandacht te besteden aan de kritiekpunten die in het publieke debat zijn geuit, zodat het ook bruikbaar is voor het publieke debat. Ik vertrouw erop dat uw commissie in het advies helder is over de zekerheden en onzekerheden die bij de beraadslagingen zijn betrokken.

Ik zie uw advies graag begin 2014 tegemoet.

Hoogachtend,
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
(w.g.)
mw. Drs. E.I. Schippers

De commissie

-
- prof. dr. H.A. Verbrugh, *voorzitter*
hoogleraar medische microbiologie, Erasmus MC, Rotterdam
 - prof. dr. W.J.H.M. van den Bosch
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Radboudumc, Nijmegen
 - prof. dr. M.P.G. Koopmans
hoogleraar virologie, Erasmus MC, Rotterdam
 - dr. F.J. Meijman
hoofddocent afdeling huisartsgeneeskunde en ouderengeneeskunde, VU
medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. J.A.M. van der Post
hoogleraar obstetrie en gynecologie, Academisch Medisch Centrum,
Amsterdam
 - prof. dr. E.A.M. Sanders
hoogleraar pediatrie immunologie en infectieziekten, Universitair
Medisch Centrum, Utrecht
 - prof. dr. E.W. Steyerberg
hoogleraar medische besliskunde, Erasmus MC, Rotterdam
 - prof. dr. J.C. Wilschut
hoogleraar virologie, Universitair Medisch Centrum, Groningen
 - prof. dr. ir. G.A. Zielhuis
hoogleraar algemene epidemiologie, Radboudumc, Nijmegen
-

- prof. dr. R.A.M. Fouchier, *adviseur*
bijzonder hoogleraar moleculaire virologie, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. M.D. de Jong, *adviseur*
hoogleraar medische microbiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. J. Wallinga, *adviseur*
hoofd modellering van infectieziekten, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- drs. J.W. van den Brink, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- drs. E.J. Schoten, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

