

Vaccinatie van gezonde kinderen tegen griep

Nr. 2021/39A/03, Den Haag, 20 september 2021

Achtergronddocument bij:

Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling 2021

Nr. 2021/39, Den Haag, 20 september 2021

Gezondheidsraad



inhoud

01 Inleiding	3	05 Immuniteit	24
02 Ziekte	5	06 Doelmatigheid	26
2.1 Ziekte	6	6.1 Nederland	27
2.2 Complicaties	6	6.2 Europa	28
2.3 Huisartsbezoeken	7		
2.4 Ziekenhuisopnames	7	Literatuur	30
2.5 Sterfte	8		
03 Werkzaamheid en effectiviteit	9		
3.1 Kinderen van 6 maanden tot 2 jaar	10		
3.2 Kinderen van 2 tot 18 jaar	11		
3.3 Impact	17		
04 Veiligheid	19		
4.1 Trivalent geïnactiveerd vaccin (TIV)	20		
4.2 Quadrivalent geïnactiveerd vaccin (QIV)	21		
4.3 Live attenuated influenza vaccin (LAIV)	22		



01 inleiding



In dit achtergronddocument worden de studies beschreven die de commissie heeft gebruikt bij de beoordeling van alle criteria om te adviseren over vaccinatie van gezonde kinderen tegen griep (zie hoofdstuk 5 van het kernadvies *Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling 2021*). Bij enkele van de beschreven studies wordt de sterkte van het wetenschappelijk bewijs (*certainty of evidence*) beoordeeld volgens de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)-methodologie, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen: *high certainty*, *moderate certainty*, *low certainty* en *very low certainty*.

Voor de effectiviteit van vaccinatie worden in verschillende onderzoeken verschillende maten gebruikt. Voor de vaccin-effectiviteit (VE) wordt gekeken hoe vaak griep, of bijvoorbeeld ziekenhuisopname door griep voorkomt in de groep mensen die gevaccineerd is ten opzichte van de niet-gevaccineerde groep. Andere maten om de verhouding tussen de ene en de andere groep weer te geven (en dus de effectiviteit van het vaccin) zijn *incidence rate ratio* (IRR), *relative risk* (RR), *odds ratio* (OR) en *hazard ratio* (HR). Deze maten voor risicoschatting worden ook gebruikt in studies naar ziektelast. Bij alle schattingen wordt ook de 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) genoemd.



02 ziektelast



2.1 Ziekte

In Nederland is de incidentie van symptotomatische infectie met influenza geschat voor de seizoenen 2011/2012 tot en met 2016/2017 voor verschillende leeftijdsgroepen (<5, 5-14, 15-44, 45-64, 65+).¹ Er is gebruikgemaakt van data van het Nivel voor de incidentie van mensen met influenza-achtige ziekte (IAZ) (N is onbekend). Een deel van deze mensen is getest op influenza. Ook is gebruikgemaakt van Influenzanet, een monitoring via internet van IAZ onder circa 20.000 deelnemers (waarvan circa 0,8% tussen de 0-4 jaar is).² De geschatte incidentie betreft aangetoonde influenza. De incidentie was het hoogst bij kinderen jonger dan 5 jaar: 54 op de 1.000 kinderen kreeg symptotomatische influenza.² In twee van de zes seizoenen hadden kinderen van 5 tot 15 jaar de hoogste incidentie, de incidentie van alle seizoenen tezamen was voor deze leeftijdsgroep 41/1.000. Bij alle overige leeftijdsgroepen was de incidentie over alle zes seizoenen tezamen lager.

2.2 Complicaties

Een veelvoorkomende complicatie van griep bij kinderen is acute middenoorontsteking (otitis media: AOM).^{3,4} Heikkinen e.a. vonden in hun Finse studie dat 39,7% van de kinderen jonger dan 3 jaar AOM kreeg, bij de 3 tot 6-jarigen was dit 19,6% en bij de 7 tot 13-jarigen 4,4%. Een kleiner deel van de kinderen kreeg longontsteking (0-3: 3,1%; 3-6: 2,7%, 7-13: 1,1%). Kinderen van 3 tot 6 jaar kregen het vaakst neusbijholteontsteking (6,8%; 0-3: 0,8%; 7-13: 2,2%).⁵

Scholz e.a. hebben recent een artikel gepubliceerd waarin ze gekeken hebben naar vergoedingen van 8 miljoen klanten van een ziekenfonds in de periode 2012-2014 in Duitsland.⁶ Een influenza of IAZ case werd gedefinieerd aan de hand van 3 ICD-10 codes, waarvoor voor 2 codes een laboratoriumtest nodig is. Er werd een *matched case-control design* gebruikt met 1.693 0 tot 1-jarigen, 6.324 2 tot 5-jarigen en 4.860 6 tot 9-jarigen. AOM kwam het vaakst voor bij 2 tot 5-jarigen met 34% (0-1 jaar 29%; 6-9 jaar 16%). Longontsteking kwam minder vaak voor en was het hoogst bij 0 tot 1-jarigen met 13% (2-5 jaar 11%; 6-9 jaar 7%). Een beperking van de studie is dat er alleen data zijn gebruikt van kinderen die zorg zochten, in werkelijkheid zouden de percentages dus hoger kunnen liggen.

In Italië kwamen complicaties minder vaak voor dan in Finland en Duitsland.⁷ Esposito e.a. hebben een prospectieve studie uitgevoerd onder 4.845 gezonde kinderen jonger dan 14 jaar in november 2008 tot april 2009 (net voor de pandemie) in Italië.⁷ Bij 2.143 kinderen werd influenza aangetoond, waarvan er 343 jonger dan 2 jaar waren, 1.071 waren 2 tot 5 jaar, en 729 waren 6 tot 14 jaar. De kinderen bezochten de arts voor een influenza-achtig ziektebeeld. De auteurs gebruikten patiëntendossiers van eerstelijns kinderartsen. Kinderen jonger dan 2 jaar hadden het vaakst AOM met 16% (2-5: 11%; 6-14: 8%). Ook hadden kinderen jonger dan 2 jaar met griep het vaakst een infectie aan het maag-darmstelsel, namelijk 23%. Van de oudere kinderen had



11 tot 13% zo'n infectie. Longontsteking kwam bij alle kinderen weinig voor (<1%).

2.3 Huisartsbezoeken

In de jaarlijkse rapporten *Surveillance van griep en andere luchtweg-infecties* van het RIVM staat beschreven dat in Nederland kinderen jonger dan 5 jaar het vaakst de huisarts bezochten voor IAZ in de griepseizoenen 2013/2014 tot en met 2019/2020.⁸⁻¹⁰ Het Nivel levert hiervoor cijfers aan op basis van mensen die zich bij de huisarts melden met IAZ (een deel wordt getest op influenza). Het rapport geeft alleen cijfers van het aantal huisartsbezoeken voor acute luchtweginfectie, waaronder ook influenza valt.

Cromer e.a. hebben periodieke laboratoriumrapportages over influenza en andere luchtwegpathogenen gebruikt als input voor een model waarmee het aandeel huisartsconsulten en ziekenhuisopnames als gevolg van griep, geschat werd in het Verenigd Koninkrijk (VK).¹¹ Data was beschikbaar voor de seizoenen 2000/2001 tot en met 2007/2008. Deze studie liet zien dat kinderen onder de 5 jaar het hoogste aantal griep gerelateerde huisartsbezoeken hadden. Kinderen tot 6 maanden oud bezochten het vaakst de huisarts met 7.361/100.000 (BI \pm 304). Kinderen van 6 maanden tot 4 jaar hadden een rate van 6.090/100.000 (BI \pm 170). Van de kinderen in de leeftijd van 5 tot 14 jaar bezochten 3.875/100.000 (BI \pm 107) de huisarts.

Hauge e.a. hebben in Noorwegen nationale patiënten registers van huisartsen gebruikt om het aantal huisartsbezoeken door griep te schatten in de periode 2008-2017.¹² Bij de huisarts werden 38.097 kinderen van 0 tot 4 jaar geclassificeerd als griepgeval aan de hand van een code in het dossier, waarvoor geen laboratorium bevestiging nodig is. Jaarlijks bezochten 1.381/100.000 kinderen van 0 tot 4 jaar de huisarts voor griep (5-19 jaar 1.559/100.000).

2.4 Ziekenhuisopnames

Cromer e.a. hebben ook het aantal ziekenhuisopnames in het VK geschat. Bij kinderen in de leeftijd 6 maanden tot 4 jaar die niet tot een risicogroep behoorden waren naar schatting 176/100.000 (BI \pm 5) ziekenhuisopnames door griep. Bij kinderen van 5 tot 14 jaar was deze rate 10/100.000 (BI \pm 0,8).

Silvennoinen e.a. hebben een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd met data over alle kinderen jonger dan 16 jaar die in de periode 1988 tot 2004 met in het laboratorium bevestigde griep in een Fins ziekenhuis zijn opgenomen (6 mnd-2 jaar n=169; 3-6 jaar n=71; 7-16 jaar n=73).¹³ De incidentie is berekend aan de hand van de populatie van het adherentiegebied van het ziekenhuis (n<16 jaar=69.068). De gemiddelde incidentie van aan griep gerelateerde ziekenhuisopnames in de leeftijdsgroep 6 maanden tot 1 jaar was 173/100.000 (BI 129-220) en de groep < 16 jaar als geheel 36/100.000 (BI 33-49). Kinderen van 7 tot 16 jaar



werden het vaakst opgenomen op de IC (18%; 6 mnd-2 jaar 10%; 3-6 jaar 9%).

In Zweden werd door Bennet e.a. een lagere incidentie gevonden dan in het VK en Finland: de jaarlijkse incidentie van ziekenhuisopnames bij kinderen jonger dan 5 jaar was 59/100.000.¹⁴ Zij hebben een vergelijkbare studie als Silvennoinen uitgevoerd met data over alle kinderen jonger dan 17 jaar die in de periode 1998 tot 2014 met in het laboratorium bevestigde griep in een Zweeds ziekenhuis zijn opgenomen (n=922, waarvan 186 met pandemische griep en 736 met seizoensgriep).¹⁴ De incidentie is berekend aan de hand van de populatie van het adherentiegebied van het ziekenhuis (n<17 jaar=230.000).

In Noorwegen werd een vergelijkbare incidentie als in Zweden gevonden: 62/100.000 opnames bij 0 tot 4-jarigen, van de 5 tot 19-jarigen zijn dit 18/100.000.¹² Hauge e.a. hebben hiervoor patiëntendossiers van ziekenhuizen gebruikt van 1.725 kinderen van 0 tot 4 jaar, die geclassificeerd waren als griepgeval aan de hand van ICD-10 codes J09-J11. Voor de meeste codes is een laboratorium bevestiging nodig, maar deze bevestiging staat niet in het register.

Oliva e.a. vonden in Spanje lagere incidenties dan in het VK en de Scandinavische landen, namelijk 18,9/100.000 (BI 17,1-20,8) opnames bij 0 tot 4-jarigen (5-14 jaar 2,3/100.000;BI 1,9-2,7).¹⁵

Op de ICU werden 4,9/100.000 (BI 4,0-5,9) 0 tot 4-jarigen opgenomen (5-14 jaar 0,7/100.000;BI 0,5-1,0). De auteurs hebben gebruikgemaakt van landelijke surveillancedata van ziekenhuizen om ernstige griep met ziekenhuisopname te monitoren in de periode van 2010 tot 2016. Griep werd met een laboratoriumtest bevestigd. Voor de schattingen werd de populatie in het adherentiegebied van het ziekenhuis als referentie gebruikt.

Uit de Duitse vergoedingen studie van Scholz e.a. kwam naar voren dat 2,2% van de 0 tot 1-jarigen en 1,2% van 2 tot 5-jarigen met griep opgenomen werden in het ziekenhuis.⁶

Esposito e.a. vonden dat in Italië iets minder kinderen werden opgenomen in het ziekenhuis dan in Duitsland: van de kinderen jonger dan 2 jaar met griep werd 1,5% opgenomen (2-5: 0,7%; 5-14: 0,4%).⁷ Circa 3% van de kinderen jonger dan 6 jaar bezocht de spoedeisende hulp. Bij de oudere kinderen was dit 1,6%.

2.5 Sterfte

Cromer e.a. schatten in het VK een case fatality rate als gevolg van griep bij kinderen <15 jaar die niet tot een risicogroep behoorden van 0,43 per 1.000 opnames (BI 0,38-0,49).¹¹ In Spanje overleden jaarlijks 0,2/100.000 (BI 0,1-0,4) 0 tot 4-jarigen aan griep (5-14 jaar 0,1/100.000;BI 0,1-0,4).¹⁵



03

werkzaamheid en effectiviteit



3.1 Kinderen van 6 maanden tot 2 jaar

3.1.1 Systematische reviews en meta-analyses

In de meta-analyse van Caspard¹⁶ is alleen gekeken naar het niet voor deze leeftijdsgroep gebruikte *live attenuated influenza vaccine* (LAIV).

Uit een Cochrane-analyse blijkt vaccinatie niet werkzaam (RR 0,55 (BI 0,18-1,69)).¹⁷

3.1.2 Recent gepubliceerde studies

In de meeste publicaties wordt als uitkomstmaat gehanteerd het al dan niet optreden van in het laboratorium bevestigde griep. In een kleiner aantal worden klinische uitkomstmaten gehanteerd (ziekenhuisopname en sterfte).

Studies met laboratorium-bevestigde griep als uitkomstmaat

Het onderzoek van Claes betreft een wereldwijde RCT naar het tegengaan van quadrivalent geïnactiveerd *vaccin* (QIV) -*matched* en *vaccin-mismatched* griep.¹⁸ Het onderzoek strekte zich uit over vijf onafhankelijke cohorten in vijf griepseizoenen gedurende de jaren 2011 tot 2014, bij kinderen 6 van maanden tot 3 jaar (n=12.018), waarvan 3.935 kinderen van 6 tot 17 maanden. Het onderzoek werd opgezet en betaald door de fabrikant. De onderzoekers maken onderscheid tussen *all* griep (laboratorium bevestigde griep) en *moderate-to-severe* griep (laboratorium bevestigde griep met ten minste één van een serie klinische verschijnselen). De VE tegen *all* griep was voor de kinderen van 6 tot 17

maanden 43% (BI 28%-56%), tegen *moderate-to-severe* griep 49% (BI 21%-67%). Volgens de auteurs was er in de onderzoeksperiode een aanzienlijke mismatch.

Het onderzoek van Pepin betreft een wereldwijde RCT naar het tegengaan van (QIV) *vaccin-matched* en *vaccin-mismatched* griep.¹⁹ Het onderzoek strekte zich uit over vier griepseizoenen in 9 landen in 2014 tot 2016 bij kinderen van 6 maanden tot 3 jaar. Het onderzoek werd opgezet en betaald door de fabrikant. De werkzaamheid werd bepaald bij 4.980 kinderen. De VE tegen griep veroorzaakt door *any A or B type* was 41% (BI 37%-62%), tegen griep veroorzaakt door *vaccine-like strains* 68% (BI 47%-82%).

Het onderzoek van Rolfes betreft een RCT naar de werkzaamheid van een trivalent geïnactiveerd vaccin (TIV) tegen laboratorium bevestigde griep bij kinderen van zes maanden tot 2 jaar.²⁰ Het onderzoek werd uitgevoerd in Bangladesh, over 4 seizoenen. De financiering was onafhankelijk. In totaal werden 4.081 kinderen gerandomiseerd. De totale VE tegen *any* griep was 31% (BI 18%-42%). Onderverdeling naar leeftijd resulteerde in vergelijkbare VE's: 6 tot 11 maanden 33%, 12 tot 17 maanden 30%, 18 tot 23 maanden 33%. De VE per jaar varieerde aanzienlijk, door mismatch en door timing. Ook logistieke problemen tijdens het onderzoek speelden volgens de auteurs een rol.



Studies met ziekenhuisopname als uitkomstmaat

Kalligeros e.a. hebben een systematische review en meta-analyse uitgevoerd naar de effectiviteit van griepvaccinatie tegen griep gerelateerde ziekenhuisopname.²¹ Studies konden geïnccludeerd worden als er een test-negatieve design studie gebruikt was, als ze gepubliceerd waren tussen 2005 tot 2019, en als griep met een laboratoriumtest was bevestigd. In totaal werden 28 studies geïnccludeerd. Uit de meta-analyse blijkt dat vaccinatie met IV 54% (BI 33%-75%; $I^2=88%$) effectief in het tegengaan van ziekenhuisopnames bij kinderen van 6 maanden tot 2 jaar.

Studies met sterfte als uitkomstmaat

De publicatie van Flannery betreft een case-cohort onderzoek naar de effectiviteit van vaccinatie in het tegengaan van griep-geassocieerde sterfte onder kinderen.²² Het onderzoek strekte zich uit over de jaren 2010 tot 2014 bij sterftegevallen onder kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar (n=358), afkomstig uit drie verschillende cohorten. De vaccinatie-status was bekend voor 291 sterfgevallen, het vaccintype voor 62 (12 LAIV, 50 IV). Hier worden alleen de gegevens gepresenteerd voor de kinderen van zes maanden tot vier jaar oud. Uit de analyse van de gegevens afkomstig uit het eerste cohort bleek een VE in het tegengaan van sterfte bij kinderen van 61% (BI 40%-76%). Ongeveer de helft van de sterfgevallen (153, 53%) behoorde tot een risicogroep waarvoor vaccinatie tegen griep aangeraden wordt. Uit de analyse van de gegevens afkomstig uit een tweede cohort, onderzocht om (ook) een uitspraak te

kunnen doen over de invloed van vaccinatie tegen griep op sterfte bij kinderen uit risicogroepen, bleek een VE in het tegengaan van sterfte bij anders gezonde kinderen van 52% (BI 14%-74%).

3.2 Kinderen van 2 tot 18 jaar**3.2.1 Systematische reviews en meta-analyses**

In 2018 is een Cochrane review gepubliceerd waarin gekeken is naar de werkzaamheid en effectiviteit van vaccinatie bij kinderen (tabel 1).¹⁷ Studies die gepubliceerd zijn tot eind 2016 konden geïnccludeerd worden (in de review staan de seizoenen niet overzichtelijk weergegeven, daarom staan in de tabel de publicatiejaren van de artikelen). In totaal zijn 18 RCT's (n=9.346) geïnccludeerd, waarvan de meeste betrekking hadden op kinderen ouder dan 2 jaar (maximaal 15 jaar). Observationale studies zijn niet geüpdatet sinds de vorige review in 2011, omdat ze volgens de auteurs van de review geen invloed hebben op de conclusies.

Uit de Cochrane review van de RCT's blijkt dat bij kinderen van 3 tot 15 jaar de werkzaamheid van de LAIV 78% is (RR 0,22; BI 0,11-0,41) en bij kinderen van 2 tot 15 jaar de werkzaamheid van de IV 64%(RR 0,36; BI 0,28-0,48).¹⁷

Bij kinderen van 2 tot 5 jaar is de werkzaamheid van de LAIV 76% (RR 0,24; BI 0,14- 0,41) en van de IV 59% (RR 0,41; BI 0,29-0,59).

De heterogeniteit van de vergeleken studies is voor de LAIV hoger dan voor de IV: I^2 voor LAIV bij kinderen van 3 tot 15 jaar 94%, voor IV bij



kinderen van 2 tot 15 jaar 3%, I^2 voor LAIV bij kinderen van 2 tot 5 jaar 94%, voor IV 36%. De auteurs van de Cochrane review concluderen dat om 1 griepcasus tegen te gaan er 7 kinderen van 3 tot 15 jaar gevaccineerd moeten worden met LAIV, of 5 kinderen met IV.

Caspard e.a. hebben in 2017 een systematische review en meta-analyse uitgevoerd naar de effectiviteit van LAIV4 bij 2 tot 17-jarigen sinds de pandemie (tabel 1).¹⁶ De auteurs werken bij de fabrikant van het LAIV. 29 studies werden geïnccludeerd die gepubliceerd waren tussen 2010 en 2016. In alle studies werd de effectiviteit gemeten van het tegengaan van laboratorium bevestigde griep. 25 studies gebruikten een *case test negative design*, 2 een cohort en 2 een case control studie. De *test negative design studie* (TND) is een veelgerbuikte onderzoeksopzet waarbij *cases* zijn gedefinieerd als mensen met een griepachtig ziektebeeld die positief testen op griep en *controls* als mensen met een griepachtig ziektebeeld die negatief testen op griep. Een OR wordt berekend door het aantal gevaccineerden in deze twee groepen te vergelijken.

De auteurs geven geen totale aantallen, alleen het aantal gevaccineerde mensen met griep (n=633). Het quadrivalent vaccin wordt in de studies sinds 2013 gebruikt en de resultaten daarvan staan in de tabel.

Voor 3 seizoenen (van 2013 tot 2016) werd voor LAIV4 een effectiviteit berekend van 33% (BI 17%-46%). De variatie in effectiviteit was groot: 2013/14 11% (BI -17%-32%), 2014/15 28% (BI -18%-56%),

2015/16 48% (BI 29%-61%). Uit de bijlage bij de publicatie blijkt dat de effectiviteit van IV voor die jaren hoger was en vergelijkbaar met de uit de RCT's gebleken werkzaamheid: 57% (BI 47%-65%).

3.2.2 Recent gepubliceerde studies

Studies met laboratorium-bevestigde griep als uitkomstmaat

In de Cochrane review is 1 recente RCT over LAIV geïnccludeerd, van Brooks e.a.²³ De overige RCT's zijn voor 2008 uitgevoerd (tabel 1). Deze RCT uit Bangladesh laat een lagere werkzaamheid zien van 58% (BI 44%-68%) bij kinderen van 2 tot 4 jaar tegen laboratorium bevestigde griep, in vergelijking met de meta-analyse van alle LAIV RCT's uit de Cochrane review (78%).²³

In de VS is een aantal *test negative design* studies uitgevoerd in de seizoenen 2013-19 bij 1 tot 17-jarigen (tabel 2). Ook hieruit blijkt een lagere effectiviteit van LAIV in vergelijking met IV in het tegengaan van laboratorium bevestigde griep.²⁴⁻²⁷ De effectiviteit van IV varieert van 45%(BI 37%-53%) tot 67% (BI 41%-81%) en van LAIV van 1% (BI -172%-64%) tot 69% (BI -35%-93%). Met name bij LAIV zijn de betrouwbaarheidsintervallen breed en/of negatief.^{26,27} In verschillende studies is berekend wat het relatieve risico op griep is na vaccinatie met LAIV in vergelijking met vaccinatie met IV. Tussen 2013 en 2016 varieerde de OR van 1,29 (BI 0,81-2.06)²⁷ tot 1,48 (BI 1,28-1.70).²⁴ In het seizoen 2015/16 was de OR nog iets groter: OR 2,7 (BI 1,6-4,6).²⁶ Tussen de



verschillende leeftijdsgroepen is er weinig verschil in effectiviteit, met veel overlap in de betrouwbaarheidsintervallen.

Ook in Engeland zijn *test negative design* studies uitgevoerd (tabel 2). In tegenstelling tot de VS^{26,27} was LAIV4 wel effectief in 2015/16 bij 2 tot 17-jarigen: 58% (BI 25%-76%) (tabel 2).²⁸ IV had een hogere effectiviteit dan LAIV4, namelijk 78% (BI 7%-95%). De effectiviteit over 3 seizoenen 2013-16 was voor LAIV4 hoger dan voor IV: 53% (BI 31%-68%) versus 32% (BI -50%-69%). In het seizoen 2017/18 was LAIV4 niet meer effectief: 27% (BI -33%-60%).

Studies met acute otitis media als uitkomstmaat

De Cochrane review van Jefferson e.a. concludeert op basis van 1 RCT over LAIV dat acute otitis media (AOM/middenoorontsteking) waarschijnlijk evenveel voorkomt bij gevaccineerde kinderen tot 16 jaar als bij kinderen die een placebo kregen (RR 0,98; BI 0,95-1,01; n=1.784).¹⁷ Dit geldt ook voor IV vaccinatie op basis van 2 RCT's: RR 1,15 (BI 0,95-1,40; I²=0%; n=884). Beide uitkomsten zijn beoordeeld als *moderate-certainty* volgens GRADE. Er was geen data beschikbaar over ziekenhuisopnames door griep. Een andere Cochrane review van Norhayati e.a. uit 2017 heeft gekeken naar de effecten van vaccinatie op AOM bij kinderen van 6 maanden tot 6 jaar.²⁹ Ook zij vonden geen effect op basis van 4 RCT's: RR 0,84 (BI 0,69-1,02; I²=56%; n=3134). De kwaliteit van bewijs was laag volgens GRADE.

Studies met ziekenhuisopname als uitkomstmaat

Uit de eerder genoemde systematische review van Kalligeros e.a. blijkt dat vaccinatie met IV tegen ziekenhuisopname 73% (BI 68%-79%; I²=0%) effectief is bij kinderen van 2 tot 5 jaar. Bij kinderen van 6-17 jaar is vaccinatie 54% (BI 35-74 I²=0%) effectief (in 2 van de 28 studies werd LAIV gebruikt, in de overige IV).²¹

Studies met IC-opname als uitkomstmaat

De publicatie van Ferdinands betreft een case-cohort onderzoek naar de effectiviteit van vaccinatie in het tegengaan van griep-geassocieerde opname op een PICU wegens acute ernstige aandoening van de luchtwegen.³⁰ Het onderzoek strekte zich uit over de jaren 2010 tot 2012 bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar. 44 cases (opgenomen kinderen die positief testen op griep) werden vergeleken met 172 PICU-controles (opgenomen kinderen die negatief testen op griep) en 93 community-controles. De VE in het tegengaan van griep-geassocieerde opname op een PICU van de cases was in vergelijking met PICU-controles 74% (BI 19%-91%) en in vergelijking met community-controles 82% (BI 23%-96%). Ongeveer de helft van de cases (n=24, 55%) behoorde tot een risicogroep.

Studies met sterfte als uitkomstmaat

In de eveneens in paragraaf 1.2.1 besproken publicatie van Flannery e.a. wordt gekeken naar het tegengaan van griep gerelateerde sterfte door



vaccinatie.²² De effectiviteit bij kinderen van 5 tot 12 jaar (n=128) was 76% (BI 63%-85%), bij kinderen van 13 tot 17 jaar (n=70) was de effectiviteit 40% (BI 0%-67%). Deze berekeningen zijn gedaan inclusief

kinderen met hoog risico medische aandoeningen. De effectiviteit bij alleen gezonde kinderen van 5 tot 12 jaar (n=55) is 79% (BI 57%-92%) en bij 13 tot 17 jaar (n=26) 60% (BI -5%-89%).

Tabel 1 Werkzaamheid en effectiviteit van LAIV en IIV vaccinatie bij kinderen

Auteur en opzet	Land	Leeftijd*	Vaccin	N gevaccineerd	N cases gevaccineerd	N controle	N cases controle	Werkzaamheid/ effectiviteit alle stammen (95%-BI)	Opmerkingen
Jefferson ¹⁷ Cochrane review, 1990 tot 2013 (7 RCT's)	VS, West-Europa, Rusland, Azië	3-15 jaar	LAIV	4.867	279	2.851	606	78% (RR 0,22; 0,11-0,41; I ² =94%)	GRADE: moderate
Jefferson ¹⁷ Cochrane review, 1979 tot 2003 (4 RCT's)	VS, West-Europa, Rusland, Azië	2-15 jaar	IV	933	71	695	181	64% (RR 0,36; 0,28-0,48; I ² =3%)	GRADE: high
Jefferson ¹⁷ Cochrane review, 1991 tot 2013 (6 RCT's)	VS, West-Europa, Rusland, Azië	2-5 jaar	LAIV	6.712	356	4.040	759	76% (RR 0,24; 0,14- 0,41; I ² = 94%)	
Jefferson ¹⁷ Cochrane review, 1979 tot 2003 (5 RCT's)	VS, West-Europa, Rusland, Azië	1-6 jaar	IV	933	71	695	181	59% (RR 0,41; 0,29-0,59; I ² = 36%)	
Jefferson ¹⁷ Cochrane review, 1991 tot 2004 (4 cohort studies)	VS, West-Europa, Rusland, Azië	1-6 jaar	IV	1.275	40	598	79	58% (RR 0,42; 0,25-0,73; I ² =50%)	
Brooks ²³ (opgenomen in Cochrane) RCT, 2013	Bangladesh	2-4 jaar	LAIV3	1.174	79	587	93	58% (44-68)	
Caspard ¹⁶ Meta-analyse observationele studies, 2013/14 (7 studies)	VS	2-17 jaar	LAIV4 en IIV3 of IIV4		Resp. 66 en 68			Resp. 11% (-17-32) en 52% (36-64)	
Caspard ¹⁶ Meta-analyse observationele studies, 2014/15 (3 studies)	VS, VK	2-17 jaar	LAIV4 en IIV3 of IIV4		Resp. 51 en 105			Resp. 28% (-18-56) en 33% (21-43)	
Caspard ¹⁶ Meta-analyse observationele studies, 2015/16 (6 studies)	VS, Canada, VK, Finland	2-17 jaar	LAIV4 en IIV3 of IIV4		Resp. 154 en 189			Resp. 48% (29-61) en 63% (56-69)	



Auteur en opzet	Land	Leeftijd*	Vaccin	N gevaccineerd	N cases gevaccineerd	N controle	N cases controle	Werkzaamheid/ effectiviteit alle stammen (95%-BI)	Opmerkingen
Caspard ¹⁶ Meta-analyse observationele studies, 2013 tot 2016 (16 studies)	VS, Canada, VK, Finland	2-17 jaar	LAIV4 en IIV3 of IIV4		Resp. 271 en 362			Resp. 33% (17-46) en 57% (47-65)	3 seizoenen samen
Nohynek ³¹ (opgenomen in meta-analyse Caspard) Retrospectief cohort studie, 2015/16	Finland	2 jaar	LAIV en IV	Resp. 8.083 en 4.297	Resp. 31 en 12	42.875	317	Resp. 51% (28-66) en 61% (31-78)	Data worden uit nationale gezondheidsregisters gehaald. Gecorrigeerd voor SES, roken, burgerlijke staat, geboortegewicht, medische aandoeningen
Thangarajah ³² Matched case-control, 2018	Australië	6 mnd-4 jaar	IV	1.542	72	1.470		60% (48-69)	
Stuurman ³³ Cohort studie, 2018/19	Finland	6 mnd-5 jaar	IV	37.780 (persoonsjaren)	343 (persoonsjaren)	130.240 (persoonsjaren)	1491 (persoonsjaren)	44% (36-51)	

*De leeftijden zijn weergegeven als 'tot en met'.

Tabel 2 Effectiviteit LAIV en IIV vaccinatie bij kinderen *test negative design* studies

Auteur, land en jaar	Leeftijd *	Vaccin	N influenza positief	N gevaccineerd influenza positief	N influenza negatief	N gevaccineerd influenza negatief	Effectiviteit alle stammen (95%-BI)	Opmerkingen
Valdin ²⁷ , VS, 2013/14	2-4 jaar	LAIV4	88	5	387	23	1% (-172-64)	LAIV4 gevaccineerden hadden een grotere kans op griep dan IV: OR 1,97 (1,01-3,84) (gemeten over alle seizoenen)
Valdin ²⁷ , VS, 2013/14	1-4 jaar	IV	136	19	951	364	65% (41-79)	
Valdin ²⁷ , VS, 2013/14	5-17 jaar	LAIV4 en IV	Resp. 131 en 140	Resp. 3 en 12	Resp. 589 en 658	Resp. 33 en 102	Resp. 61% (-30-88) en 48% (1-72)	
Valdin ²⁷ , VS, 2014/15	2-4 jaar	LAIV4	123	7	722	44	2% (-124-57)	
Valdin ²⁷ , VS, 2014/15	1-4 jaar	IV	197	26	1.504	464	55% (29-71)	
Valdin ²⁷ , VS, 2014/15	5-17 jaar	LAIV4 en IV	Resp. 297 en 311	Resp. 7 en 21	Resp. 959 en 1068	Resp. 62 en 171	Resp. 59% (8-81) en 52% (23-71)	
Valdin ²⁷ , VS, 2015/16	2-4 jaar	LAIV4	90	2	323	24	69% (-35-93)	
Valdin ²⁷ , VS, 2015/16	1-4 jaar	IV	145	31	757	289	48% (19-67)	
Valdin ²⁷ , VS, 2015/16	5-17 jaar	LAIV4 en IV	Resp. 96 en 103	Resp. 2 en 9	Resp. 495 en 571	Resp. 25 en 101	Resp. 59% (-79-91) en 49% (-5-76)	



Auteur, land en jaar	Leeftijd *	Vaccin	N influenza positief	N gevaccineerd influenza positief	N influenza negatief	N gevaccineerd influenza negatief	Effectiviteit alle stammen (95%-BI)	Opmerkingen
Jackson ²⁶ , VS, 2015/16	2-8 jaar	LAIV4	178	25	588	63	0% (-75-43)	LAIV4 gevaccineerden (n=136) hadden een grotere kans op griep dan IV(n=682): OR 2,7 (1,6-4,6)
Jackson ²⁶ , VS, 2015/16	6 mnd-8 jaar	IV4	212	45	1.041	399	61% (41-73)	
Jackson ²⁶ , VS, 2015/16	9-17 jaar	LAIV4 en IV4	Resp. 141 en 149	Resp. 10 en 18	Resp. 455 en 575	Resp. 38 en 158	Resp. 17% (-84-63) en 67% (41-81)	
Doyle ²⁵ , VS, 2018/19	6 mnd-17 jaar	?	173	58	926	515	61% (44-73)	
Chung ²⁴ , VS, 2013 tot 2016	2-4 jaar	LAIV4 en IV	Resp. 861 en 939	Resp. 121 en 199	Resp. 3.035 en 4.282	Resp. 504 en 1.751	Resp. 19% (-7-38) en 58% (51-64)	LAIV4 gevaccineerden hadden een grotere kans op griep dan IV: OR 1,48 (95%BI 1,28-1.70)
Chung ²⁴ , VS, 2013 tot 2016	5-8 jaar	LAIV4 en IV	Resp. 1.249 en 1.305	Resp. 196 en 252	Resp. 2.717 en 3.150	Resp. 531 en 964	Resp. 28% (15-39) en 47% (37-55)	
Chung ²⁴ , VS, 2013 tot 2016	9-17 jaar	LAIV4 en IV	Resp. 1.407 en 1.524	Resp. 159 en 276	Resp. 3.325 en 3.994	Resp. 468 en 1.137	Resp. 34% (17-48) en 45% (37-53)	
Pebody ^{28,34} , VK, 2015/16 (opgenomen in meta-analyse Caspard)	2-17 jaar	LAIV4 en IV	Resp. 238 en 215	Resp. 26 en 3	Resp. 491 en 418	Resp. 89 en 16	Resp. 58% (25-76) en 78% (7-95)	
Pebody ^{28,34} , VK, 2013 tot 2016		LAIV4 en IV	Resp. 463 en 425	Resp. 49 en 11	Resp. 1.192 en 1.032	Resp. 189 en 29	Resp. 53% (31-68) en 32% (-50-69)	
Pebody ^{28,34} , VK, 2017/18		LAIV4	246	33	293	49	27% (-33-60)	
Stuurman ³³ , Europa, 2018/19	6 mnd-17 jaar	IV	512	16	1.083	53	48% (0-78) (huisartsdata) 38% (-65-81) (ziekenhuisdata)	

* De leeftijden zijn weergegeven als 'tot en met'.



3.3 Impact

3.1.1 Epidemiologisch onderzoek

Veel van het epidemiologisch onderzoek naar de impact van vaccinatie van kinderen tegen griep is samengevat in een systematische review en meta-analyse van Yin e.a.³⁵ Statistisch significante indirecte bescherming (van derden) door vaccinatie van kinderen werd aangetoond in 20 van de 30 geïnccludeerde studies, met een effectiviteit die varieert tussen de 4% en 66%. De auteurs concluderen dat het totaal aan bewijs suggereert dat vaccinatie van kinderen tegen griep indirecte bescherming biedt in sommige, maar niet in alle omstandigheden en doen een aanbeveling voor verder onderzoek.

In het VK worden sinds 2013 kinderen van 2 tot 17 jaar gradueel aan het vaccinatieprogramma tegen griep toegevoegd en wordt het effect daarvan onderzocht. In het derde seizoen (2015/16) werd naast kinderen van 2 tot 4 jaar, LAIV-vaccinatie ook aangeboden aan kinderen van 5 tot 6 jaar en - in 5 pilotgebieden - aan 5 tot 10-jarigen (basisschoolleeftijd). Pebody e.a. hebben deze 5 gebieden vergeleken met de rest van het VK op een aantal indicatoren.³⁶ In totaal zijn in de pilotgebieden 162.013 basisschoolkinderen van 5 tot 10 jaar gevaccineerd (opkomst 58%). Het aantal huisartsbezoeken voor IAZ in de pilotgebieden was lager dan in de overige gebieden voor kinderen van 11 tot 16 jaar (OR 0,28 (BI 0,08-0,91)) en voor mensen van 17 jaar en ouder (OR 0,37 (BI 0,16-0,90)). Ook werd bij mensen van 17 jaar en ouder in de pilotgebieden minder

vaak griep aangetoond dan in de overige gebieden (OR 0,52 (BI 0,32-0,84)). Voor griep-gerelateerde ziekenhuisopname (bevestigd met een laboratoriumtest) werd alleen bij kinderen van 5 tot 10 jaar een afname gezien in de pilotgebieden in vergelijking met de overige gebieden (OR 0,15 (BI 0,02-1,00)). De auteurs concluderen dat, hoewel er een afname was in klinische uitkomsten in de pilotgebieden in vergelijking met de overige gebieden, de meeste verschillen niet significant waren en kleiner werden naarmate de uitkomst ernstiger werd. De betrekkelijk geringe grootte van de pilotgebieden zou de power van het onderzoek teveel inperken om de verschillen aan te tonen.

3.2.2 Modelstudies

Schoolgaande kinderen (4-16 jaar) worden gezien als de grootste verspreiders van griep.³ Met behulp van modelleringsonderzoek wordt getracht hier meer inzicht in te krijgen. In een recent gepubliceerde Nederlandse studie zijn beide types gecombineerd. Backer e.a. hebben op basis van Nederlandse *attack rates* de impact berekend van het vaccineren van kinderen.³⁷ Het model houdt het aantal geïmmuniseerden en vatbaren per leeftijdsgroep bij over tijd en houdt rekening met seizoensvariatie in vaccinmatch en antigene drift. Ook wordt er rekening gehouden met de opkomst van risicogroepen. De resultaten geven dus de additionele impact weer. Het model laat zien dat bij kinderen die op jonge leeftijd zijn gevaccineerd en op latere leeftijd buiten de cohorten vallen die voor vaccinatie in aanmerking komen, de *attack rate* toeneemt.



De oorzaak hiervoor is het ontbreken van een natuurlijke immuniteit. Dit effect treedt het sterkst op bij vaccinatie van 2 tot 12-jarigen. Een tweede bevinding is dat vaccinatie van kinderen leidt tot grotere variatie in de omvang van de epidemie. Het ene seizoen kan de epidemie heel kort of afwezig zijn, maar – door een toename in vatbare mensen - het daaropvolgende seizoen heel groot. De auteurs stellen dat zorginstellingen zich op deze minder vaak voorkomende maar wel grotere zorgvraag moeten voorbereiden.



04 veiligheid



4.1 Trivalent geïnactiveerd vaccin (TIV)

Sinds 2019 wordt er in Nederland gevaccineerd met QIV. Veel studies concluderen dat het veiligheidsprofiel van QIV hetzelfde is als TIV, maar geven geen specifieke veiligheidsresultaten van QIV. Daarom wordt ook de veiligheid van TIV hier beschreven.

France e.a. hebben een populatieonderzoek uitgevoerd naar de veiligheid van TIV bij 251.600 gevaccineerde kinderen jonger dan 18 jaar, waarvan 8.476 kinderen van 6 tot 23 maanden oud.³⁸ Klinische bezoeken, bezoek aan de spoedeisende hulp of ziekenhuisopnames binnen 14 dagen na vaccinatie werden vergeleken met zulke bezoeken 14 dagen voorafgaand aan vaccinatie en 15 tot 28 dagen na vaccinatie (controleperiodes). De auteurs vonden geen associatie tussen vaccinatie en medische bezoeken vanwege ernstige bijwerkingen.

Li Kim Moy e.a. hebben een systematische review uitgevoerd naar koorts(stuipen) en ernstige bijwerkingen na vaccinatie met TIV bij gezonde kinderen tot 17 jaar oud.³⁹ Artikelen die gepubliceerd waren tussen 2005 en 2012 konden worden geïncludeerd.

Koorts

Een meta-analyse naar koorts bij kinderen van 6 tot 35 maanden schat het aantal koortsgevallen op 6,7% (BI 3,0-11,8; $I^2=88\%$) na 1 dosis (n=1.543), en 7,6% (BI 3,5-13,0; $I^2=88\%$) na 2 doses (n=1.501), op basis

van 5 RCT's (4 medium risico op bias, 1 low). Bij kinderen van 3 tot 17 jaar werd het aantal koortsgevallen geschat op 6,9% (BI 5,2%-8,7%) na 1 dosis (n=795), en 5,4% (BI 1,2%-12,1%) na 2 doses (n=775) (2 RCT's, medium risico op bias). Ook hebben de auteurs een meta-analyse gedaan op basis van niet gerandomiseerde klinische trials. Bij vaccins van Sanofi, waaronder het in Nederland gebruikte Vaxigrip en daarnaast Fluzone en Imovax Grippe (3 trials), vonden ze dat 16,9% (BI 12,6%-21,6%; $I^2=4\%$) van de kinderen van 6-35 maanden koorts kreeg na 1 dosis (n=287), en 6,2% (BI 0,0%-21,0%; $I^2=91\%$) na 2 doses (n=280). Bij vaccins van GSK, waaronder het in Nederland gebruikte Fluarix en daarnaast Influsplit SSW (2 trials), werd geschat dat 5,6% (BI 2,9%-9,1%; $I^2=65\%$) van de kinderen van 17 maanden tot 13 jaar koorts kreeg na 1 of 2 doses (n=627).

Koortsstuipen

In een meta-analyse op basis van 9 RCT's (n=8.646) werd geschat dat koortsstuipen bij 1,1 op de 1.000 (BI 0,5-1,9) gevaccineerde kinderen tot 6 jaar voorkomt.

Ernstige bijwerkingen

In 15 RCT's (n=14.668) van vaccins met en zonder adjuvans werden 14 mogelijke of waarschijnlijk gerelateerde ernstige bijwerkingen gevonden, de gepoolde proportie was 1,2 per 1.000 gevaccineerde kinderen. De resultaten zijn niet te splitsen naar bijwerkingen van de vaccins met of zonder adjuvans. De bijwerkingen waren: allergische reactie, koortsstuip,



epileptische aanval, diabetes, loopstoornis, longontsteking, piepende ademhaling, en virale buikgriep. In de 12 niet gerandomiseerde klinische trials (n=7.655) met en zonder adjuvans (niet te splitsen) werden 8 gerelateerde ernstige bijwerkingen gemeld, de gepoolde proportie was 1,85 per 1.000 gevaccineerde kinderen. De bijwerkingen waren: koortsgerelateerde ziekenhuisopname, bronchiale hyperreactiviteit, broncho longontsteking, dysenterie, verhoogde respiratoire secretie, en koorts(stuipen) en overgeven.

4.2 Quadrivalent geïnactiveerd vaccin (QIV)

4.2.1 Algemeen

Het *Vaccine Adverse Events Reporting system* (VAERS) uit de VS rapporteert dat het veiligheidsprofiel van TIV en QIV hetzelfde zijn.⁴⁰

Bij kinderen van 6 maanden tot 17 jaar (n=512 meldingen) kwamen deze bijwerkingen het meeste voor: roodheid op de prikplek (24%), koorts (14%) en zwelling op de prikplek (17%). Daarnaast zijn enkele niet dodelijke ernstige bijwerkingen gerapporteerd, Guillain Barré syndroom en anafylaxis kwamen beide bij minder dan 1 op een miljoen doses voor.

4.2.2 Vaccinspecifiek

In Nederland zijn 4 vaccins beschikbaar: Fluarix Tetra (≥6 maanden), Vaxigrip Tetra (≥6 maanden), Influvac Tetra (≥3 jaar) en Batrevac Tetra (≥3 jaar; identiek aan Influvac Tetra).

Fluarix Tetra

In de samenvatting van de productkenmerken worden bijwerkingen gerapporteerd.⁴¹

- Bij mensen in de leeftijd van *6 maanden tot 3 jaar* waren de meest gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie prikkelbaarheid/zenuwachtigheid (15%) en verlies van eetlust (13%).
- Bij mensen in de leeftijd van *3 tot 6 jaar* waren dit sufheid (10%) en prikkelbaarheid (11%).
- Bij mensen in de leeftijd van *6 tot 17 jaar* waren de meest gerapporteerde algemene bijwerkingen na vaccinatie vermoeidheid (13%), spierpijn (11%) en hoofdpijn (8%). Daarnaast kwam bij alle leeftijden koorts vaak voor (≥ 1/100 tot < 1/10).

Rodriguez Weber e.a. hebben de reactogeniciteit en veiligheid van Fluarix tetra quadrivalent (n=298) en trivalent geïnactiveerd vaccin (TIV) (n=302) onderzocht bij kinderen van *18 tot 47 maanden* in een fase 2 dubbelgeblindeerde studie (gefinancierd en uitgevoerd door de fabrikant).⁴² De reactogeniciteit en veiligheid van QIV zijn vergelijkbaar met TIV. Hier worden de resultaten voor QIV gegeven. Bijna de helft van de kinderen had last van algemene bijwerkingen (47% (139/298) na de eerste dosis en 50% (98/197) na de tweede dosis). Op de injectieplek kwam pijn het meeste voor (43%). Roodheid en zwelling kwam bij <11% van de kinderen voor. De meest voorkomende bijwerkingen waren verminderde eetlust en geïrriteerdheid (30%), en verkoudheid (24%).



Vaxigrip Tetra

In de samenvatting van de productkenmerken worden bijwerkingen gerapporteerd.⁴³ De meeste reacties traden op binnen de eerste 3 dagen na vaccinatie en verdwenen spontaan binnen 1 tot 3 dagen na het ontstaan. De intensiteit van deze reacties was mild.

- De vaakst gemelde bijwerking was pijn op de injectieplaats. 53-57% van kinderen van *3 tot 17 jaar* en volwassenen had hier last van.
- Daarnaast hadden kinderen van *9 tot 17 jaar* last van spierpijn (29%), hoofdpijn (25%), zich onwel voelen (20%) en zwelling op de injectieplaats (11%). Bij kinderen van 3-8 jaar kwamen die bijwerkingen ook voor: zich onwel voelen (31%), spierpijn (29%), hoofdpijn (26%), zwelling op de injectieplaats (21%), en rillingen (11%).
- Bij kinderen van *6 tot 35 maanden* had 27% pijn op de injectieplaats en 20% koorts. Bij kinderen van *24 tot 35 maanden* was de meest gemelde bijwerking algehele malaise (27%) en daarnaast hoofdpijn en spierpijn (beide 12%).
- Bij kinderen *6 tot 24 maanden* was prikkelbaarheid (32%) de meest gemelde bijwerking en daarnaast verlies van eetlust (29%), abnormaal veel huilen (27%), braken (16%) en sufheid (14%).

Montomoli e.a. hebben een review gedaan naar de immunogeniciteit en veiligheid van Vaxigrip Tetra op basis van 3 fase 3 klinische trials bij kinderen van *3 jaar en ouder* (n=1726) en 1 trial bij kinderen van *6 tot 35*

maanden (n=5.805).⁴⁴ De auteurs concluderen dat het veiligheidsprofiel van dit vaccin hetzelfde is als het trivalente vaccin (TIV).

Influvac Tetra (en Batrevac Tetra)

Influvac Tetra is geschikt voor kinderen *vanaf 3 jaar*. In de samenvatting van de productkenmerken worden bijwerkingen gerapporteerd.⁴⁵ Bij kinderen van *3 tot 5 jaar* kwamen deze bijwerkingen zeer vaak voor ($\geq 1/10$): sufheid; verlies van eetlust; en prikkelbaarheid. Diarree en braken kwamen vaak voor ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$).

4.3 Live attenuated influenza vaccin (LAIV)**4.3.1 Algemeen**

Rudenko e.a. hebben in de jaren '80 en '90 klinische trials uitgevoerd naar een Russisch LAIV bij ruim 130.000 kinderen van 3 tot 15 jaar in Rusland en Havana.⁴⁶ Zij vonden geen ernstige bijwerkingen na vaccinatie, alleen koortsreacties bij $< 1\%$ van de kinderen.

Block e.a. hebben een RCT uitgevoerd naar de veiligheid van QLAIIV (n=1.350) en LAIV3 (n=898) bij kinderen van 2 tot 17 jaar (gefinancierd door de fabrikant).⁴⁷ Zij vonden dat kinderen van 2 tot 8 jaar die QLAIIV kregen iets vaker koorts hadden dan kinderen die LAIV3 kregen (5% vs. 3%, $P=0,04$). Bij kinderen van 2-17 jaar waren er verschillen tussen QLAIIV en LAIV3 in: koorts (1,7% vs. 0,7%, $P=0,04$), hoofdpijn (0,9% vs. 0,2%, $P=0,04$) en keelpijn (0,6% vs. 0%, $P=0,03$). Loopneus (32% en



28%) en hoesten (beide 15%) kwamen het meeste voor als bijwerking bij QLAIV en LAIV3 (geen statistisch significant verschil). Er zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld die gerelateerd zijn aan vaccinatie en het veiligheidsprofiel van QLAIV is vergelijkbaar met die van LAIV3.

4.3.2 Vaccinspecifiek

In Nederland is er alleen voor Fluenz Tetra (quadrivalent) een licentie. In de samenvatting van de productkenmerken worden bijwerkingen gerapporteerd.⁴⁸ Ervaring met de veiligheid van het trivalente Fluenz is hier relevant, Fluenz Tetra verschilt alleen van Fluenz door de toevoeging van een vierde stam (een tweede B-stam).

Veiligheidsgegevens van Fluenz Tetra zijn gebaseerd op gegevens uit klinische Fluenz Tetra-onderzoeken bij 2.231 kinderen van 2 tot 17 jaar, klinische Fluenz-onderzoeken bij >29.000 kinderen van 2 tot 17 jaar, en post-autorisatie-veiligheidsonderzoeken naar Fluenz bij >84.000 kinderen van 2 tot 17 jaar. Het veiligheidsprofiel van Fluenz Tetra is vergelijkbaar met dat van Fluenz. De meest voorkomende ($\geq 1/10$) bijwerkingen die in klinische onderzoeken werden waargenomen, waren: neusverstopping/loopneus; verminderde eetlust; hoofdpijn; en malaise. Koorts en spierpijn kwamen vaak voor ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$).

Mc Naughton e.a. hebben in Engeland een post autorisatie studie uitgevoerd naar de veiligheid van Fluenz Tetra bij 385 kinderen van 2 tot 17 jaar (gefinancierd door fabrikant).⁴⁹ Neusverstopping werd het vaakst

gemeld als bijwerking (n=167; 43%). Daarnaast kwamen ook vaak voor: malaise (n=87; 23%); prikkelbaarheid (n=44; 23%); hoesten (n=80; 21%); verminderde eetlust (n=53; 14%); en koorts (n=41; 11%). Er zijn geen ernstige bijwerkingen, ziekenhuisopnames of overlijdens gemeld.



05 immuniteit



Cytotoxische T-cellen spelen bij de afweer tegen griep een essentiële rol.^{3,50} Het gaat dan vooral om die cytotoxische T-cellen die gericht zijn de geconserveerde interne viruseiwitten. Door de veranderingen die bij influenza optreden in de aan het virusoppervlak tot expressie gebrachte eiwitten zullen T-cellen gericht tegen deze oppervlakte-eiwitten al snel van minder waarde worden. T-cellen gericht tegen de interne eiwitten daarentegen blijven functioneel (de zogeheten heterosubtypische immunititeit). Dit heeft consequenties voor vaccinatie tegen griep. Bij gebruik van IV worden namelijk in het algemeen geen cytotoxische T-cellen gevormd, bij LAIV wel – net als bij infectie.

Er zijn weinig gegevens over het bestaan van heterosubtypische immunititeit bij mensen.⁵¹ Uit (Nederlands) proefdieronderzoek met muizen en fretten blijkt wel dat na vaccinatie met een geïnactiveerd vaccin er geen inductie van heterosubtypische immunititeit plaatsvindt.⁵²⁻⁵⁴ Dezelfde groep heeft vervolgens het ontstaan van cytotoxische T-cellen als gevolg van blootstelling aan of vaccinatie tegen griep onderzocht.⁵⁵ Met een IV gevaccineerde kinderen met cystic fibrosis (n=14) werden vergeleken met 27 ongevaccineerde gezonde kinderen (gemiddelde leeftijd 6 jaar in beide groepen). In de ongevaccineerde kinderen nam het aantal griep-specifieke cytotoxische T-cellen met de leeftijd toe, bij de gevaccineerde kinderen niet. De auteurs postulieren dat gevaccineerde kinderen minder kruisreagerende T-cel immunititeit hebben ontwikkeld dan de niet gevaccineerde kinderen. In de discussie pleiten de auteurs voor

vaccinatie van kinderen vaccins te gebruiken die een kruisreagerende T-cel immunititeit kunnen induceren, zoals de LAIV.⁵⁵



06 doelmatigheid



6.1 Nederland

De Boer e.a. hebben een kosteneffectiviteitsstudie gepubliceerd over het vaccineren van kinderen tegen griep in Nederland.⁵⁶ In de KEA wordt rekening gehouden met de langetermijneffecten van vaccinatie door naar meerdere seizoenen te kijken én met variatie tussen epidemieën wat betreft timing en omvang. De beschermingsduur door natuurlijke infectie werd geschat op 5 jaar, door TIV (voor huidige risicogroepen) of QLAIV 1 jaar (voor kinderen). In tabel 3 staan een aantal parameters en de uitkomsten. QALY's zijn met name te winnen door het tegengaan van sterfte in de andere bevolkingsgroepen dan de gevaccineerde kinderen.

Sensitiviteitsanalyses laten zien dat variatie in gevaccineerde leeftijdsgroepen (2-3 of 2-12 jaar) en vaccinatiegraad (25% of 75%) weinig invloed hebben op de ICER en QALY verliezen. Ook het verhogen van de beschermingsduur van QLAIV van 1 jaar naar 2 of 5 jaar of het verhogen van de effectiviteit van QLAIV (50% hoger dan TIV) heeft weinig invloed op de infectie *attack rate* (IAR). Het model gaat er namelijk vanuit dat

kinderen elk jaar opnieuw gevaccineerd worden.

Simulaties met het model laten zien dat er een toename kan optreden in het aantal seizoenen met grote epidemieën (IAR >5%, zoals in 2017-2018): in 23% van de 1.000 simulaties was dit het geval. In 1% van de simulaties zorgde kindergriepvaccinatie voor minder seizoenen met grote epidemieën. Daarnaast resulteerde 6% van de simulaties in gezondheidsverlies, en deze simulaties waren geassocieerd met een verhoging in seizoenen met grote epidemieën. Dit suggereert dat de gezondheidswinst in seizoenen met kleine epidemieën teniet wordt gedaan door het gezondheidsverlies in grote epidemieën.⁵⁶

Recent hebben de Boer e.a. een andere kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd⁵⁷. Een verschil met het model uit 2020 is dat in het nieuwe model geen rekening wordt gehouden met seizoenvariatie in vaccinmatch en antigene drift. In tabel 3 staan een aantal parameters en de uitkomsten. Ook in dit model zijn QALY's met name te winnen door het tegengaan van sterfte in de andere bevolkingsgroepen dan de gevaccineerde kinderen.

Tabel 3 Nederlandse kosteneffectiviteitsstudies

Studie	Doelgroep	Vaccin type/opkomst	Effectiviteit/ beschermingsduur	Vaccinatiekosten (totaal)	ICER in hele populatie (kosten per gewonnen QALY)	ICER in de doelgroep (kinderen) (kosten per gewonnen QALY)
De Boer e.a. 2020 ⁵⁶	2-16 jaar	QLAIV/50%	56%/1 jaar	€14,95	2-3: €11.993 2-12: €3.998 2-16: €3.944	2-3: €99.383 2-12: €70.624 2-16: €57.054
De Boer e.a. 2021 ⁵⁷	2-17 jaar	QLAIV/50%	48%/ A: 1 jaar, B: 2 jaar	€22,04	Kostenbesparend	2-6: dominant 2-12: kostenbesparend 2-17: €31.706



6.2 Europa

In Engeland, Duitsland en België zijn in de periode van 2013 tot 2021 kosteneffectiviteitsstudies uitgevoerd naar diverse vaccins met een dynamisch transmissiemodel (tabel 4). Er wordt geen rekening gehouden met zowel de langetermijneffecten van vaccinatie door naar meerdere seizoenen te kijken als met variatie tussen epidemieën wat betreft timing en omvang, maar met één van beide of er wordt naar één seizoen gekeken. Op België na vonden alle studies dat kindervaccinatie kosteneffectief was voor hun land met ICERs variërend van kostenbesparend tot £16.152 per QALY. Pitman e.a. vonden in Engeland dat LAIV kosteneffectiever was dan TIV, door uit te gaan van een hogere effectiviteit van LAIV (80%) dan TIV (60%).⁵⁸ In tegenstelling tot Nederland was vaccinatie ook effectief als alleen naar de impact bij de kinderen zelf wordt gekeken. Baguelin e.a., Thorrington e.a. en Wenzel e.a. hebben ook in Engeland een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd en vonden net als Pitman e.a. dat kindervaccinatie met LAIV kosteneffectief was.⁵⁹⁻⁶¹ Al deze studies gaan niet uit van het maatschappelijk perspectief zoals in Nederland, waarin naast gezondheidszorgkosten ook patiëntkosten en productiviteitsverliezen worden meegenomen. In Duitsland hebben 2 studies wel naar het maatschappelijk perspectief gekeken en vonden dat kindervaccinatie met LAIV of QIV kostenbesparend was, als de gehele populatie in ogenschouw wordt genomen.^{62,63}

Het Belgische Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg heeft een rapport uitgebracht over kosteneffectiviteit van kindervaccinatie tegen griep.⁶⁴ Het rapport is niet een peer-reviewed journal gepubliceerd, maar is wel becommentarieerd door externe experts. Zij schatten dat vaccinatie met LAIV bij verschillende leeftijdsgroepen niet kosteneffectief is bij een beschermingsduur van 1,7 jaar (ICER circa €44.000). België is het enige Europese land dat ook naar de kosteneffectiviteit van TIV bij kinderen onder de 2 jaar heeft gekeken. Vaccinatie met TIV bij kinderen onder de 2 jaar in combinatie met LAIV bij kinderen van 2 tot 17 jaar is eveneens niet kosteneffectief. Als de beschermingsduur 6 jaar zou zijn, dan zou vaccinatie van kinderen onder de 2 jaar met TIV de beste optie zijn met een ICER van ongeveer €20.000 per gewonnen QALY (niet in tabel). De ICER's uit de Belgische studie zijn veel hoger dan die in de andere landen worden geschat. De auteurs van de Belgische studie hebben hun parameters vergeleken met die van Pitman e.a. uit Engeland⁵⁸ en vonden o.a. deze verschillen: het verlies van QALY's door griep was in Engeland 3 keer hoger; de kosten van ambulante zorg was 47% hoger in Engeland; immuniteit na vaccinatie duurt in Engeland (influenza A: 6 jaar, influenza B: 12 jaar) langer dan in België (1,7 jaar). Een verschil met Nederland is dat België géén rekening houdt met indirecte kosten door productiviteitsverlies. Zouden ze dit wel doen dan zou de ICER gunstiger worden.



Tabel 4 European studies assessing the cost effectiveness of extending the existing programme with vaccination of healthy children. All models are dynamic and compare vaccination for all children *versus* high-risk children only

Study	Country	Target group	Vaccine type/ uptake	Effectiveness/ duration of protection	Time horizon/ discount rate	Perspective	Vaccination cost per dose ^a	ICER in overall population ^b (Costs per QALY gained)	ICER in target population (Costs per QALY gained)
Pitman 2013 ⁵⁸	England and Wales	2-18y	TIV or LAIV / 50%	TIV: 60% LAIV: 80%/ A: 6 yrs B: 12 yrs	200 years / 3.5% for costs and effects	NHS	£38.60 for either TIV or LAIV	TIV: 2-4y: £128 2-10y: £361 2-17y: £365 LAIV: 2-4y: Cost-saving 2-10y: £226 2-17y: £253	TIV: 2-4y: £2,936 2-10y: £4,551 2-17y: £5,561 LAIV: 2-4y: £2,314 2-10y: £4,075 2-17y: £5,305
Baguelin 2015 ⁵⁹	England and Wales	2-16y	LAIV / 50%	42% or 70% / 1 season	1 year / 3.5% for costs and effects	NHS	£15.85	2-4y: £2,612 5-16: £1,745 2-16: £1,949	2-16: £7,713
Thorrington 2017 ⁶⁰	England and Wales	4-16y	LAIV / 0-100%	70% / 1 season	1 year / 3.5% for costs and effects	NHS	£17.03	4-10y: £3,117 (100% uptake) ^c 11-16y: £4,280 (100% uptake) ^c 4-16y: £16,152 (48% uptake in 4-10y, 34% uptake in 11-16y) ^c	NR
Wenzel 2021 ⁶¹	England and Wales	2-16y	LAIV / 55%	Well-matched 70%; poor-matched 40%; 1 year	1 year / 3.5% for costs and effects	NHS	£17.29-£20.14	2-4 £2,419 5-11 £1,772 2-16 £2,267	NR
Damm 2015 ⁶²	Germany	2-17y	LAIV / 50%	80%/?	10 years / 3% for costs and effects	HCP, HCP broad ^b , societal	€26.67	TPP small: €2,265 TPP broad: €1,228 Societal: Cost-saving	NR
Scholz 2021 ⁶³	Germany	2-9y	QIV / 40%	?	?	societal	€23.34	2-9y: cost-saving	€12,903
KCE report 2013 ⁶⁴	Belgium	2-17y	LAIV or TIV / 50%	LAIV: 81% TIV: 48-65%/1.7 yrs	NR / 3% costs and 1.5% effects	HCP	€35.13	LAIV: 12-17y: €42,046 5-17y: €44,260 2-17y: €44,280 TIV in <2y and LAIV in 2-17y: €44,415	NR

^a Includes vaccine cost and administration costs.

^b HCP broad includes also childcare sickness benefits.

^c Reflects the optimal policy from cost-effectiveness point of view.

HCP: Healthcare payer, NHS: National Health Service, NR: Not reported, QALY: Quality-adjusted life year; TIV: trivalent influenza vaccine; LAIV: live attenuated influenza vaccine, Y: year(s),

ICER: incremental cost-effectiveness ratio, TPP: Third-party payer.



literatuur



- ¹ Teirlinck AC, de Gier B, Meijer A, Donker G, de Lange M, Koppeschaar C, et al. *The incidence of symptomatic infection with influenza virus in the Netherlands 2011/2012 through 2016/2017, estimated using Bayesian evidence synthesis*. *Epidemiol Infect* 2018; 1-6.
- ² Friesema IH, Koppeschaar CE, Donker GA, Dijkstra F, van Noort SP, Smalenburg R, et al. *Internet-based monitoring of influenza-like illness in the general population: experience of five influenza seasons in The Netherlands*. *Vaccine* 2009; 27(45): 6353-6357.
- ³ Schurink-van 't Klooster T, van Gageldonk-Lafeber A, Wallinga J, Meijer A, van Boven M, Sanders E, et al. *Influenza vaccination in the Netherlands: Background information for the Health Council of the Netherlands*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2019. <http://hdl.handle.net/10029/623130>. Geraadpleegd: 2019-07-08t09:02:42z.
- ⁴ Fraaij PL, Heikkinen T. *Seasonal influenza: the burden of disease in children*. *Vaccine* 2011; 29(43): 7524-7528.
- ⁵ Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpaa R, Vuorinen T, et al. *Burden of influenza in children in the community*. *J Infect Dis* 2004; 190(8): 1369-1373.
- ⁶ Scholz S, Damm O, Schneider U, Ultsch B, Wichmann O, Greiner W. *Epidemiology and cost of seasonal influenza in Germany - a claims data analysis*. *BMC Public Health* 2019; 19(1): 1090.
- ⁷ Esposito S, Cantarutti L, Molteni CG, Daleno C, Scala A, Tagliabue C, et al. *Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community*. *J Infect* 2011; 62(5): 379-387.
- ⁸ Reukers D, van Asten L, Brandsema P, Dijkstra F, Donker G, Dam-Deisz W, et al. *Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections: Winter 2017/2018*. RIVM, 2018. <http://hdl.handle.net/10029/622145>. Geraadpleegd: 2018-09-09.
- ⁹ Reukers D, van Asten L, Brandsema P, Dijkstra F, Donker G, van Gageldonk-Lafeber A, et al. *Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2018/2019*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2020. <http://hdl.handle.net/10029/623227>. Geraadpleegd: 2019-09-09t13:23:06z.
- ¹⁰ Reukers DFM, van Asten L, Brandsema PS, Dijkstra F, Hendriksen JMT, van der Hoek W, et al. *Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2019/2020*. Bilthoven: RIVM, 2021. <https://www.rivm.nl/publicaties/annual-report-surveillance-of-influenza-and-other-respiratory-infections-in-0>.
- ¹¹ Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. *The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy*. *J Infect* 2014; 68(4): 363-371.
- ¹² Hauge SH, Bakken IJ, de Blasio BF, Haberg SE. *Burden of medically attended influenza in Norway 2008-2017*. *Influenza Other Respir Viruses* 2019; 13(3): 240-247.



- ¹³ Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpaa R, Ruuskanen O, Heikkinen T. *Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland: a 16-year study*. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(2): e24-28.
- ¹⁴ Bennet R, Hamrin J, Wirgart BZ, Ostlund MR, Ortqvist A, Eriksson M. *Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden 1998-2014*. *Vaccine* 2016; 34(28): 3298-3302.
- ¹⁵ Oliva J, Delgado-Sanz C, Larrauri A. *Estimating the burden of seasonal influenza in Spain from surveillance of mild and severe influenza disease, 2010-2016*. *Influenza Other Respir Viruses* 2018; 12(1): 161-170.
- ¹⁶ Caspard H, Mallory RM, Yu J, Ambrose CS. *Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015-2016: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(3): ofx111.
- ¹⁷ Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. *Vaccines for preventing influenza in healthy children*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; (2).
- ¹⁸ Claeys C, Zaman K, Dbaibo G, Li P, Izu A, Kosalaraksa P, et al. *Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6-35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons*. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2(5): 338-349.
- ¹⁹ Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, et al. *Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres*. *Vaccine* 2019; 37(13): 1876-1884.
- ²⁰ Rolfes MA, Goswami D, Sharmeen AT, Yeasmin S, Parvin N, Nahar K, et al. *Efficacy of trivalent influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza among young children in a randomized trial in Bangladesh*. *Vaccine* 2017; 35(50): 6967-6976.
- ²¹ Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Dapaah-Afriyie C, van Aalst R, Chit A, et al. *Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis*. *Vaccine* 2020; 38(14): 2893-2903.
- ²² Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, Santibanez TA, O'Halloran A, Lu PJ, et al. *Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010-2014*. *Pediatrics* 2017; 139(5): e20164244.
- ²³ Brooks WA, Zaman K, Lewis KD, Ortiz JR, Goswami D, Feser J, et al. *Efficacy of a Russian-backbone live attenuated influenza vaccine among young children in Bangladesh: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet Glob Health* 2016; 4(12): e946-e954.
- ²⁴ Chung JR, Flannery B, Ambrose CS, Begue RE, Caspard H, DeMarcus L, et al. *Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness*. *Pediatrics* 2019; 143(2): e20182094.
- ²⁵ Doyle JD, Chung JR, Kim SS, Gaglani M, Raiyani C, Zimmerman RK, et al. *Interim Estimates of 2018-19 Seasonal Influenza Vaccine*



- Effectiveness - United States, February 2019*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68(6): 135-139.
- ²⁶ Jackson ML, Chung JR, Jackson LA, Phillips CH, Benoit J, Monto AS, et al. *Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015-2016 Season*. N Engl J Med 2017; 377(6): 534-543.
- ²⁷ Valdin HL, Begue RE. *Influenza vaccines effectiveness 2013-14 through 2015-16, a test-negative study in children*. Vaccine 2017; 35(33): 4088-4093.
- ²⁸ Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, et al. *Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results*. Euro Surveill 2016; 21(38).
- ²⁹ Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. *Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; (10).
- ³⁰ Ferdinands JM, Olsho LE, Agan AA, Bhat N, Sullivan RM, Hall M, et al. *Effectiveness of influenza vaccine against life-threatening RT-PCR-confirmed influenza illness in US children, 2010-2012*. J Infect Dis 2014; 210(5): 674-683.
- ³¹ Nohynek H, Baum U, Syrjanen R, Ikonen N, Sundman J, Jokinen J. *Effectiveness of the live attenuated and the inactivated influenza vaccine in two-year-olds - a nationwide cohort study Finland, influenza season 2015/16*. Euro Surveill 2016; 21(38).
- ³² Thangarajah D, Malo JA, Field E, Andrews R, Ware RS, Lambert SB. *Effectiveness of quadrivalent influenza vaccination in the first year of a funded childhood program in Queensland, Australia, 2018*. Vaccine 2021; 39(4): 729-737.
- ³³ Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez Domingo J, Nohynek H, et al. *Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19*. Vaccine 2020; 38(41): 6455-6463.
- ³⁴ Pebody R, Djennad A, Ellis J, Andrews N, Marques DFP, Cottrell S, et al. *End of season influenza vaccine effectiveness in adults and children in the United Kingdom in 2017/18*. Euro Surveill 2019; 24(31).
- ³⁵ Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, King C, Chiu C, Isaacs D, et al. *Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy*. Clin Infect Dis 2017; 65(5): 719-728.
- ³⁶ Pebody RG, Sinnathamby MA, Warburton F, Andrews N, Boddington NL, Zhao H, et al. *Uptake and impact of vaccinating primary school-age children against influenza: experiences of a live attenuated influenza vaccine programme, England, 2015/16*. Euro Surveill 2018; 23(25).
- ³⁷ Backer JA, van Boven M, van der Hoek W, Wallinga J. *Vaccinating children against influenza increases variability in epidemic size*. Epidemics 2019; 26: 95-103.
- ³⁸ France EK, Glanz JM, Xu S, Davis RL, Black SB, Shinefield HR, et al. *Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a*



- population-based study*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158(11): 1031-1036.
- ³⁹ Li-Kim-Moy J, Yin JK, Rashid H, Khandaker G, King C, Wood N, et al. *Systematic review of fever, febrile convulsions and serious adverse events following administration of inactivated trivalent influenza vaccines in children*. Euro Surveill 2015; 20(24).
- ⁴⁰ Haber P, Moro PL, Lewis P, Woo EJ, Jankosky C, Cano M. *Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 1, 2013-May 31, 2015*. Vaccine 2016; 34(22): 2507-2512.
- ⁴¹ SMPC. *Fluarix Tetra*. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h122632_smpc.pdf.
- ⁴² Rodriguez Weber MA, Claeys C, Aranza Doniz C, Feng Y, Innis BL, Jain VK, et al. *Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccines in children 18-47 months of age*. Pediatr Infect Dis J 2014; 33(12): 1262-1269.
- ⁴³ SMPC. *Vaxigrip Tetra*. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h117963_smpc.pdf.
- ⁴⁴ Montomoli E, Torelli A, Manini I, Gianhecchi E. *Immunogenicity and Safety of the New Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Vaxigrip Tetra: Preliminary Results in Children \geq 6 Months and Older Adults*. Vaccines (Basel) 2018; 6(1): 14.
- ⁴⁵ SMPC. *Influvac Tetra*. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h119816_smpc.pdf.
- ⁴⁶ Rudenko LG, Lonskaya NI, Klimov AI, Vasilieva RI, Ramirez A. *Clinical and epidemiological evaluation of a live, cold-adapted influenza vaccine for 3-14-year-olds*. Bull World Health Organ 1996; 74(1): 77-84.
- ⁴⁷ Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, et al. *Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children*. Pediatr Infect Dis J 2012; 31(7): 745-751.
- ⁴⁸ SMPC. *Fluenz Tetra*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_nl.pdf.
- ⁴⁹ McNaughton R, Lynn E, Osborne V, Coughtrie A, Layton D, Shakir S. *Safety of Intranasal Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (QLAIV) in Children and Adolescents: A Pilot Prospective Cohort Study in England*. Drug Saf 2016; 39(4): 323-333.
- ⁵⁰ Kamps BS, Hoffman C, Preiser W. *Influenzareport 2006*.
- ⁵¹ Rimmelzwaan GF, Bodewes R, Osterhaus AD. *Vaccination strategies to protect children against seasonal and pandemic influenza*. Vaccine 2011; 29(43): 7551-7553.
- ⁵² Bodewes R, Kreijtz JH, Baas C, Geelhoed-Mieras MM, de Mutsert G, van Amerongen G, et al. *Vaccination against human influenza A/H3N2 virus prevents the induction of heterosubtypic immunity against lethal infection with avian influenza A/H5N1 virus*. PLoS One 2009; 4(5): e5538.



- ⁵³ Bodewes R, Kreijtz JH, Hillaire ML, Geelhoed-Mieras MM, Fouchier RA, Osterhaus AD, et al. *Vaccination with whole inactivated virus vaccine affects the induction of heterosubtypic immunity against influenza virus A/H5N1 and immunodominance of virus-specific CD8+ T-cell responses in mice.* J Gen Virol 2010; 91(Pt 7): 1743-1753.
- ⁵⁴ Bodewes R, Kreijtz JH, Geelhoed-Mieras MM, van Amerongen G, Verburgh RJ, van Trierum SE, et al. *Vaccination against seasonal influenza A/H3N2 virus reduces the induction of heterosubtypic immunity against influenza A/H5N1 virus infection in ferrets.* J Virol 2011; 85(6): 2695-2702.
- ⁵⁵ Bodewes R, Fraaij PL, Geelhoed-Mieras MM, van Baalen CA, Tiddens HA, van Rossum AM, et al. *Annual vaccination against influenza virus hampers development of virus-specific CD8(+) T cell immunity in children.* J Virol 2011; 85(22): 11995-12000.
- ⁵⁶ de Boer PT, Backer JA, van Hoek AJ, Wallinga J. *Vaccinating children against influenza: overall cost-effective with potential for undesirable outcomes.* BMC Med 2020; 18(1): 11.
- ⁵⁷ de Boer PT, Nagy L, Dolk FCK, Wilschut JC, Pitman R, Postma MJ. *Cost-Effectiveness of Pediatric Influenza Vaccination in The Netherlands.* Value Health 2021; 24(1): 19-31.
- ⁵⁸ Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. *Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model.* Vaccine 2013; 31(6): 927-942.
- ⁵⁹ Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. *Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study.* BMC Med 2015; 13: 236.
- ⁶⁰ Thorrington D, Jit M, Eames K. *Targeted vaccination in healthy school children - Can primary school vaccination alone control influenza?* Vaccine 2015; 33(41): 5415-5424.
- ⁶¹ Wenzel NS, Atkins KE, van Leeuwen E, Halloran ME, Baguelin M. *Cost-effectiveness of live-attenuated influenza vaccination among school-age children.* Vaccine 2021; 39(2): 447-456.
- ⁶² Damm O, Eichner M, Rose MA, Knuf M, Wutzler P, Liese JG, et al. *Public health impact and cost-effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccination of children in Germany.* Eur J Health Econ 2015; 16(5): 471-488.
- ⁶³ Scholz SM, Weidemann F, Damm O, Ultsch B, Greiner W, Wichmann O. *Cost-Effectiveness of Routine Childhood Vaccination Against Seasonal Influenza in Germany.* Value Health 2021; 24(1): 32-40.
- ⁶⁴ Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, Van Kerckhove K, et al. *Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? Part II: Cost-effectiveness analysis - Synthesis.* 2013. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_204Cs_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf.



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

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

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

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Vaccinatie van gezonde kinderen tegen griep.

Achtergronddocument bij Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling 2021.

Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/39A/03.

Auteursrecht voorbehouden

