Inzet van vernieuwde typen griepvaccins in het Nationaal Programma Griepppreventie

Aan: de staatssecretaris Jeugd, Preventie en Sport (VWS)
Nr. 2024/18, Den Haag, 17 december 2024

Gezondheidsraad

inhoud

Samenvatting 3

01 Inleiding 6

1.1 Aanleiding en adviesvraag 7
1.2 Werkwijze 7
1.3 Leeswijzer 7

02 Werkzaamheid en effectiviteit 9

2.1 Typen vaccin 10
2.2 Uitkomstmaten 12
2.3 Vaccin met verhoogde dosis antigeen 14
2.4 Geadjuveerd vaccin 17
2.5 Recombinant vaccin 20
2.6 Vaccin op basis van celkweken 22

03 Veiligheid 24

3.1 Soorten bijwerkingen 25
3.2 Vaccin met verhoogde dosis antigeen 25
3.3 Geadjuveerd vaccin 26
3.4 Recombinant vaccin 26
3.5 Vaccin op basis van celkweken 26

04 Additionele overwegingen 28

4.1 Kosteneffectiviteit 29
4.2 Vaccinatie adviezen in het buitenland 30
4.3 Deelname, draagvlak en uitvoering 31

05 Advies 33

5.1 Inzet van vernieuwde vaccins 34
5.2 Vervolgadvisering 35

Literatuur 36

Commissie en geraadpleegd deskundigen 44

samenvatting

Griep (influenza) is een veelvoorkomende seizoensgebonden infectieziekte. Mensen met risico op ernstige complicaties door griep krijgen ieder jaar vaccinatie aangeboden, met een standaard geïnactiveerd vaccin. Het gaat om 60-plussers en mensen met bepaalde medische aandoeningen. Er wordt voortdurend gewerkt aan de ontwikkeling van vernieuwde seizoensgriepvaccins, waarbij op verschillende manieren wordt geprobeerd om de werkzaamheid te verbeteren. In het meest recente advies over griepvaccinatie uit 2021 heeft de Gezondheidsraad vernieuwde vaccins beoordeeld. Er waren toen echter onvoldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar over de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van de vernieuwde vaccins. Inmiddels zijn er meer gegevens beschikbaar. Op verzoek van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad beoordeeld of het wenselijkheid is om een of meer van de vernieuwde vaccins in te zetten bij de jaarlijkse griepvaccinatie.

De vaste commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad heeft het advies opgesteld en heeft daarbij gebruikgemaakt van het beoordelingskader dat de Gezondheidsraad hanteert bij de advisering over vaccinaties. Volgens dat kader moet er sprake zijn van een aanmerkelijke ziektelast en moet de vaccinatie effectief, veilig en aanvaardbaar zijn. De ziektelast is niet opnieuw beoordeeld, omdat eerder al is vastgesteld dat griep voldoet aan dat criterium.

Vernieuwde vaccintypen

Er zijn 4 nieuw ontwikkelde griepvaccins geregistreerd voor gebruik in Nederland:

- een vaccin met een verhoogde dosis antigeen (geregistreerd vanaf 60 jaar);
- een vaccin met een adjuvans (hulpstof) (geregistreerd vanaf 50 jaar);
- een recombinant vaccin (geregistreerd vanaf 18 jaar);
- een vaccin op basis van celkweken (geregistreerd vanaf 2 jaar).

Werkzaamheid en effectiviteit

Op basis van de gepubliceerde gegevens kan de commissie over 3 van de 4 vernieuwde vaccintypen een uitspraak doen over de werkzaamheid en effectiviteit. Het geadjuveerde vaccin en het vaccin met verhoogde dosis antigeen zijn bij ouderen ongeveer 10 tot 30% effectiever tegen ziekenhuisopname dan het huidige vaccintype. Het recombinante vaccin zou bij ouderen en volwassenen effectiever kunnen zijn tegen griep en ziekenhuisopname dan de huidige vaccins, maar niet zo veel beter dat er een duidelijke voorkeur kan worden uitgesproken. Of het vaccin op basis

van celkweken beter werkt dan de huidige vaccins is niet duidelijk. Er zijn te weinig goede studies om daar een uitspraak over te doen en de uitkomsten van de studies zijn niet consistent.

Veiligheid

De gerapporteerde bijwerkingen van de nieuw ontwikkelde griepvaccins zijn over het algemeen licht tot matig van ernst en van korte duur, net zoals de bijwerkingen van de huidige griepvaccins. Bij het geadjuveerde vaccin en bij het vaccin met verhoogde dosis antigeen komen koorts en hoofdpijn na vaccinatie iets vaker voor dan bij het huidige vaccin.

Aanvaardbaarheid

De commissie concludeert dat vaccinatie met het geadjuveerde vaccin, vaccinatie met het vaccin met verhoogde dosis en vaccinatie met het recombinante vaccin aanvaardbaar zijn. Voor alle 3 vaccins geldt dat de last van bijwerkingen opweegt tegen de gezondheidswinst die met vaccinatie te behalen valt.

Additionele overwegingen en aandachtspunten

Een kosteneffectiviteitsanalyse voor de Nederlandse situatie is niet beschikbaar. De commissie heeft de vaccins en verschillende vaccinatie-scenario's onderling niet kunnen vergelijken. Volgens de commissie is voor de uiteindelijke vaccinkeuze een vergelijking nodig van vaccinatie-scenario's waarbij de gezondheidswinst en kosten van verschillende vaccins tegen elkaar worden afgewogen. Inzet van meerdere vaccins in het Nationaal Programma Griepvaccinatie leidt tot een complexere uitvoering. Volgens de commissie moet bij de vaccinkeuze rekening gehouden worden met de uitvoerbaarheid en borging van de kwaliteit van het vaccinatieprogramma. De commissie verwacht dat een aanbod van vernieuwde vaccins geen significante invloed zal hebben op de deelname aan de jaarlijkse griepvaccinatie.

Tabel 1 Geadviseerde vaccins per doelgroep

Doelgroep	Vaccin
Risicogroepen van 6 maanden tot 18 jaar	Standaardvaccin
Zwangere vrouwen	Standaardvaccin
Risicogroepen van 18-50 jaar	Standaardvaccin of recombinant vaccin
Risicogroepen van 50-60 jaar	Vaccin met adjuvans
Mensen van ≥60 jaar	Vaccin met adjuvans of vaccin met verhoogde dosis antigeen

Advies

Volgens de commissie kunnen 3 van de 4 vernieuwde vaccins ingezet worden voor de jaarlijkse griepvaccinatie, naast de huidige vaccins. Niet alle vaccins zijn geregistreerd voor alle leeftijden en doelgroepen. In tabel 1 staat welk vaccin de commissie adviseert voor welke doelgroep, gesteld dat de kosteneffectiviteit van vaccinatie de referentiewaarde voor preventieve maatregelen niet overschrijdt. Daarnaast zouden er met het oog op de borging van de kwaliteit van het

vaccinatieprogramma niet meer vaccins ingezet moeten worden dan redelijkerwijs uitvoerbaar is.

Vervolg

Naast de 4 beoordeelde vernieuwde vaccins zijn er ook andere typen vaccins in ontwikkeling, zoals een mRNA-griepvaccin, een universeel griepvaccin (met bescherming tegen alle virusstammen) en een gecombineerd mRNA-vaccin (griep + COVID-19). De registratie van een of meer van deze nieuwe vaccins, die nu nog volop onderzocht worden, zou aanleiding kunnen geven om opnieuw over griepvaccins te adviseren. Daarnaast zou een verlaging van de leeftijdsregistratie van bijvoorbeeld het vaccin met verhoogde dosis antigeen aanleiding kunnen geven om opnieuw over griepvaccins te adviseren.

01 inleiding

1.1 Aanleiding en adviesvraag

Griep is een veelvoorkomende infectieziekte die wordt veroorzaakt door het influenzavirus. Ieder jaar krijgen risicogroepen vaccinatie tegen griep aangeboden in het kader van het Nationaal Programma Griepppreventie (NPG). Het doel van vaccinatie is om ernstige ziekte door griep te voorkomen, waarbij ziekenhuisopname en sterfte als indicator dienen.

Er wordt voortdurend gewerkt aan de ontwikkeling van nieuwe griepvaccins, waarbij op verschillende manieren wordt geprobeerd om de effectiviteit te verhogen. In het meest recente advies over griepvaccinatie uit 2021 heeft de Gezondheidsraad vernieuwde vaccintypen beoordeeld.[1] De raad concludeerde toen dat er onvoldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar waren om een uitspraak te kunnen doen over de (meer)waarde van de inzet van vernieuwde typen vaccins. Inmiddels zijn er nieuwe gegevens beschikbaar over de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van de verschillende typen griepvaccins. De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad daarom gevraagd om te adviseren over de wenselijkheid om in het NPG een of meerdere van de andere beschikbare vaccintypen in te zetten en daarbij te bezien welke gevolgen dit heeft voor de vaccinatiestrategie.

Dit advies is opgesteld door de vaste commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad. De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies. De adviesaanvraag van de staatssecretaris staat op www.gezondheidsraad.nl.

1.2 Werkwijze

De commissie heeft gebruikgemaakt van het vaste beoordelingskader dat de Gezondheidsraad hanteert bij de advisering over vaccinaties. Volgens het kader moet er sprake zijn van een aanmerkelijke ziektelast en moet de vaccinatie effectief, veilig en aanvaardbaar zijn, zie *Beoordelingskader voor vaccinaties* op www.gezondheidsraad.nl. Het criterium van de ziektelast is niet opnieuw beoordeeld; eerder al is vastgesteld dat aan dit criterium wordt voldaan.[1-3]

Bij de beantwoording van de adviesvraag heeft de commissie zich gebaseerd op wetenschappelijke publicatie die een *peer review* (collegiale toetsing) hebben ondergaan en op een update van een systematische review van *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).[4]

Dit advies is van toepassing op Europees Nederland. Het is ook van toepassing op Caribisch Nederland, waarbij rekening gehouden moet worden met de uitvoerbaarheid.

1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de werkzaamheid en effectiviteit van griepvaccins en hoofdstuk 3 betreft de veiligheid. Hoofdstuk 4 gaat over enkele

additionele overwegingen en aandachtspunten die een rol spelen in de advisering over de griepvaccins. Het gaat om de kosteneffectiviteit, draagvlak en verwachte deelname en het vaccinatieaanbod in het buitenland.
In hoofdstuk 5 formuleert de commissie haar advies.

02 werkzaamheid en effectiviteit

Er zijn 4 vernieuwde typen griepvaccins geregistreerd voor gebruik in Nederland: een vaccin met een verhoogde dosis antigeen, een geadjuveerd vaccin, een recombinant vaccin en een vaccin op basis van celkweken. Het geadjuveerde vaccin en het vaccin met verhoogde dosis antigeen zijn bij ouderen effectiever tegen griep en griepgerelateerde ziekenhuisopname dan het huidige vaccintype. Deze vaccins zijn bij ouderen ongeveer 10 tot 30% effectiever tegen ziekenhuisopname. Het recombinante vaccin zou bij ouderen en volwassenen beter kunnen werken tegen griep en griepgerelateerde ziekenhuisopname dan de huidige vaccins, maar niet zo veel beter dat er een duidelijke voorkeur kan worden uitgesproken. Of het vaccin op basis van celkweken beter werkt dan de huidige vaccins is niet duidelijk. Er zijn te weinig studies om daar een uitspraak over te doen en de uitkomsten van de studies zijn niet consistent.

2.1 Typen vaccin

Er zijn verschillende griepvirussen, die steeds veranderen (zie kader). Daardoor moet er jaarlijks gevaccineerd worden en moet het vaccin ieder jaar aangepast worden aan het virus waarvan wordt verwacht dat het zal gaan circuleren. Het ene jaar is er een betere match tussen het vaccin en het virus dan het andere jaar. Om de kans op een match te vergroten, bevatten vaccins verschillende typen griepvirus. Sinds 2019/2020 wordt in Nederland gebruikgemaakt van quadrivalente vaccins die beschermen tegen 4 virustypen, 2 subtypen van het A-type en beide lijnen van het B-virus.

Typen griepvirus en jaarlijkse aanpassing vaccin

Er zijn twee typen griepvirussen die de meeste griep bij mensen veroorzaken: type A en B. De A-typen zijn op hun beurt weer onderverdeeld in subtypen, zoals A(H1N1) en A(H3N2). De B-typen worden onderverdeeld in twee lijnen: de Yamagata-lijn en de Victoria-lijn. De B/Yamagata-lijn circuleert nauwelijks meer sinds 2020, de WHO heeft daarom geadviseerd om deze lijn niet langer te gebruiken in vaccins.[5,6]

Tijdens een infectie ontstaan virusdeeltjes die door kleine variaties in onder andere de oppervlakte-eiwitten verschillen van de oorspronkelijke virusstam. De varianten waartegen de minste antistoffen circuleren in de bevolking hebben de grootste kans op verdere verspreiding. Via dit mechanisme, dat antigene drift wordt genoemd, ontstaan nieuwe virusstammen waartegen eerder opgebouwde weerstand minder of niet meer volstaat waardoor ook mensen die al eerder griep hebben gehad weer geïnfecteerd kunnen worden. De antigene drift en de relatief kortdurende immuniteit (van de slijmvliezen) is de oorzaak van de jaarlijkse of bijna jaarlijks terugkerende griepepidemieën.[7] Het is ook de reden dat jaarlijks gevaccineerd moet worden met een gewijzigd vaccin. Daarnaast speelt mee dat het bij vaccinatie lastiger is om immuniteit tegen de nieuwere varianten op te wekken (mechanisme genaamd *original antigenic sin*).[8] Toch laat onderzoek zien dat er nog steeds een toename van de mate van bescherming is na vaccinatie.

De huidige vaccins zijn geïnactiveerde vaccins, dat wil zeggen dat ze dood griepvirus bevatten. De werkzaamheid en effectiviteit van griep-vaccins is niet optimaal. In een systematische review en meta-analyse

over meerdere seizoenen werd bijvoorbeeld een effectiviteit van 51% (95% BI: 44 tot 58) tegen ziekenhuisopname gevonden bij mensen van 18 tot 64 jaar en 37% (95%BI: 30-44) bij mensen van 65 jaar en ouder.[9] In de 4 nieuw ontwikkelde griepvaccins is op verschillende manieren geprobeerd de werkzaamheid en effectiviteit te verhogen. In onderstaande tabel staat een overzicht van de geregistreerde vaccintypes, de huidige en de 4 vernieuwde.

Tabel 2 Overzicht huidige vaccins in NPG en vernieuwde vaccintypen

Huidig vaccin	Merknaam	Leeftijdsregistratie
Standaard geïnactiveerd	• Influvac (Tetra)[10] • Vaxigrip (Tetra)[11]	• ≥6 maanden • ≥6 maanden, passief tot 6 maanden via maternale vaccinatie
Vernieuwde vaccins	**Merknaam**	**Leeftijdsregistatie**
Celkweken	Flucelvax (Tetra)[12]	≥2 jaar
Recombinant	Supemtek[13]	≥18 jaar
Adjuvans (MF59)	Fluad (Tetra)[14]	≥50 jaar
Verhoogde dosis antigeen	Efluelda (Tetra)[15]	≥60 jaar

Bij 2 van de 4 vernieuwde vaccins is de samenstelling aangepast met als doel om de sterkte van de immuunrespons te verbeteren en zo tot hogere bescherming te leiden. Het ene vaccin heeft een verhoogde dosis antigeen (de stof die aanzet tot het ontwikkelen van antistoffen). Aan het andere vaccin is een hulpstof (adjuvans, MF59) toegevoegd die ervoor moet zorgen dat het vaccin een betere en langere immuunrespons opwekt. Beide vaccins zijn specifiek ontwikkeld en geregistreerd voor ouderen, de grootste doelgroep voor vaccinatie (tabel 3). Met stijgende leeftijd veroudert het immuunsysteem, wat leidt tot een verminderde immuunrespons (immunosenescentie). Ouderen kunnen daarom baat hebben bij een vaccin dat een sterkere immuunrespons opwekt.

De 2 andere vernieuwde vaccintypen zijn ook geregistreerd voor jongere leeftijdsgroepen. Ook mensen onder de 60 hebben baat bij een vaccin dat beter werkt (zie kader op de volgende pagina). Bij mensen met afweerstoornissen (al dan niet door medicatie of andere behandelingen) werkt het immuunsysteem ook minder goed. En mensen met een ernstige chronische aandoeningen hebben weliswaar geen hoger risico op een griepinfectie, maar wel op een gecompliceerder beloop van de infectie. Bij deze 2 andere vaccins zit de vernieuwing in een andere manier van kweken van de griepvirussen die voor het vaccin nodig zijn. De huidige vaccins worden gekweekt op bevruchte kippeneieren, wat kan leiden tot kleine veranderingen in de virussen met risico op verminderde werkzaamheid. Bij de 2 vernieuwde vaccintypes worden de virussen gekweekt in cellen. Een van die vaccins is een recombinant vaccin, dat gebruik maakt van een dragervirus (baculovirus, een virus dat insecten infecteert) waaraan genetisch materiaal van het griepvirus is toegevoegd en een iets hogere dosis antigeen heeft. Het vaccin op basis van celkweken wordt in zoogdiercellen gekweekt.

Het doel van vaccinatie is om ernstige ziekte door griep te voorkomen, waarbij ziekenhuisopname en sterfte als indicator dienen. Mensen die een groter risico lopen op ernstige ziekte staan vermeld in onderstaand kader.

Overzicht doelgroepen Nationaal Programma Griepppreventie

De griepprik is voor:

- Mensen met een leeftijd van 60 jaar en ouder;
- Patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen, zoals astma waarvoor inhalatiecorticosteroïden of onderhoudsmedicatie met (langwerkende) bronchusverwijders gebruikt worden, COPD en ernstige en langdurige longschade na COVID-19;
- Patiënten met chronische stoornis van de hartfunctie, zoals na een hartaanval, hartritmestoornissen of hartfalen;
- Patiënten met diabetes mellitus (type 1 en 2);
- Patiënten met chronische nierinsufficiëntie;
- Patiënten geïnfecteerd met hiv;
- Patiënten die recent een beenmergtransplantatie hebben ondergaan;
- Mensen met verminderde weerstand tegen infecties (door een medische behandeling,
- zoals chemotherapie of door gebruik van immunosuppressiva);
- Bewoners van verpleeghuizen;
- Patiënten met neurologische en neuromusculaire ziekten (NNMD) zoals multiple sclerose (MS), ziekte van Parkinson, ALS, myasthenia gravis, spierziekte, CVA, subarachnoïdale bloeding, intracerebrale bloeding, cerebraal infarct, epilepsie en kinderen met psychomotore retardatie;
- Mensen met morbide obesitas (Body Mass Index (BMI) ≥40);
- Mensen met dementie;
- Mensen met cochleaire implantaten;
- Mensen met een verstandelijke beperking;
- Zwangeren als ze 22 weken of langer zwanger zijn tussen 15 oktober en 1 maart;
- Kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken (bijvoorbeeld bij chronische darmaandoeningen).

Naast de 4 vernieuwde vaccins zijn er ook andere typen vaccins in ontwikkeling, zoals een mRNA-griepvaccin, een universeel griepvaccin (met bescherming tegen alle stammen)[16,17] en een combinatie mRNA-vaccin (griep + COVID-19). Deze vaccins zijn (nog) niet geregistreerd en worden daarom niet meegenomen in dit advies.

2.2 Uitkomstmaten

Om de werkzaamheid en effectiviteit van de vernieuwde vaccintypen te beoordelen heeft de commissie gekeken naar hoe goed ze beschermen tegen griep en tegen ziekenhuisopnames door griep en naar de afweerrespons die ze opwekken. De sterkte van de bewijskracht hangt af van het type uitkomstmaat en het type onderzoek.

Werkzaamheid en effectiviteit

De werkzaamheid geeft aan hoe goed een vaccin in theorie kan werken. De relatieve werkzaamheid wordt onderzocht in gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) waarin het aantal griepgevallen in een groep

die een nieuw vaccin krijgt wordt vergeleken met een groep die het reguliere vaccin krijgt (het standaardvaccin).

De effectiviteit geeft aan hoe goed een vaccin in de praktijk werkt, in een niet-gecontroleerde setting. De relatieve effectiviteit wordt geschat in observationele studies. Aan de hand van het aantal griepgevallen en het aantal mensen dat vanwege griep wordt opgenomen in het ziekenhuis wordt nagegaan of het vernieuwde vaccin versus een standaardvaccin hebben geleid tot een vermindering van de ziektelast.

RCT's naar het aantal in een laboratorium bevestigde griepgerelateerde ziekenhuisopnames geeft over het algemeen de grootste zekerheid over de werkzaamheid van het vaccin. Een nadeel is dat RCT's met deze uitkomstmaat gering in aantal zijn. Daarnaast zijn RCT's in weinig seizoenen uitgevoerd. Omdat de werkzaamheid van vaccinatie afhankelijk is van de mate van overeenkomst tussen het vaccin en de circulerende virussen kan die per seizoen wisselen. Daarom zijn de resultaten over enkele seizoenen niet volledig te generaliseren naar andere seizoenen.

Er zijn meer observationele studies naar de effectiviteit. Deze studies nemen naast gerapporteerde griepgevallen ook vaker griepgerelateerde ziekenhuisopnames mee en beslaan meer seizoenen. Een nadeel is echter dat de bewijskracht minder sterk is omdat het risico op vertekening en confounding groter is dan bij RCT's.

Bevestigde en niet-bevestigde griep

In de studies en systematische reviews die de commissie heeft gebruikt zitten zowel studies die hebben gekeken naar gevallen van griep die in een laboratorium zijn bevestigd (bevestigde griep) als studies die ziekenhuisdata hebben gebruikt. De ziekenhuisdata bevatten informatie over griep, griepgerelateerde ziekenhuisopnames en andere griep-gerelateerde medische bezoeken (spoedeisende hulp bijvoorbeeld) maar de griep is doorgaans niet bevestigd met een laboratoriumtest. Er bestaat dus een kans dat bijvoorbeeld een ander respiratoir virus aanleiding was voor de ziekenhuisopname of het artsenbezoek. Dat geldt zeker sinds de COVID-19 pandemie, aangezien ook COVID-19 gepaard kan gaan met een griepachtig ziektebeeld.

De commissie maakt bij de beoordeling van de onderzoeken naar de werkzaamheid en effectiviteit van de vernieuwde vaccins daarom onderscheid tussen:

- griep en ziekenhuisopname door griep die is bevestigd in een laboratorium;
- griep en griepgerelateerde ziekenhuisopnames en andere griep-gerelateerde uitkomsten waarbij de griep niet is bevestigd in een laboratorium (voornamelijk op basis van ziekenhuisdata).

Immunogeniciteit

Naast werkzaamheid en effectiviteit worden de antistofniveaus en seroconversie als uitkomstmaat gehanteerd, de immunogeniciteit. Er is sprake van seroconversie als het antistofniveau na vaccinatie viervoudig is gestegen. Om dat percentage van seroconversie te meten wordt bij deelnemers voor en na vaccinatie het antistofniveau gemeten. Daarnaast wordt onderzocht in welke mate de antistofniveaus lager, niet lager (even hoog) of hoger zijn dan met een standaardvaccin. Een nadeel van het gebruik van antistoftiters, is dat een hogere antistoftiter niet automatisch een betere bescherming betekent.[18,19]

De werkzaamheid, effectiviteit en immunogeniciteit van de vernieuwde vaccins worden beoordeeld in relatie tot de werkzaamheid en effectiviteit van standaardvaccins, zie kader.

Relatieve vaccinwerkzaamheid/vaccineffectiviteit

De relatieve vaccineffectiviteit (rVE) geeft de effectiviteit (VE) weer van een vernieuwd vaccin (het te onderzoeken vaccin) ten opzichte van een standaardvaccin (het huidige vaccin in het NPG).
Het wordt als volgt berekend: (1-vaccin effect ratio) × 100.

Voorbeeld:
In de groep met het vernieuwde vaccin kreeg 1,4% griep en in de groep met het standaardvaccin 1,9%. De relatieve werkzaamheid = (1-1,4/1,9)*100 = 26%.

Naast de relatieve werkzaamheid of effectiviteit is ook het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van belang, een maat voor de precisie van de meting. Als de relatieve werkzaamheid/effectiviteit een positieve waarde heeft en het 95%-BI ook, dan heeft het vernieuwde vaccin een hogere werkzaamheid/effectiviteit dan een standaardvaccin (bijvoorbeeld 15% (95%-BI: 10 tot 20)). Als het betrouwbaarheidsinterval de 0 omvat, dan is onduidelijk of er een verschil is in effectiviteit van het vernieuwde vaccin en een standaardvaccin (bijvoorbeeld -15% (95%-BI: -35 tot 5) of 5% (95%-BI: -20 tot 25).

2.3 Vaccin met verhoogde dosis antigeen

Uit verschillende onderzoeken met verschillende uitkomstmaten blijkt dat het vaccin met verhoogde dosis antigeen zowel bij mensen die vanwege hun leeftijd een minder goed werkend immuunsysteem hebben als bij mensen met een afweerstoornis effectiever zal zijn in het tegengaan van griep en griepgerelateerde ziekenhuisopname dan een standaardvaccin (tabel 3). Dit geldt ook voor risicogroepen uit het NPG van 60 jaar en ouder, omdat deze groepen goed vertegenwoordigd waren in de studies.

Tabel 3 Overzicht uitkomstmaten en studies naar vaccin met verhoogde dosis antigeen

Uitkomstmaat	Resultaten studies	Aantal studies (aantal deelnemers of studies)
Ziekenhuisopname door bevestigde griep	Hogedosisvaccin beschermt beter	1 systematische review (n=3 studies)[20]
Bevestigde griep	Hogedosisvaccin beschermt beter	• 1 RCT (n=31.989)[21] • 1 observationele studie (n=2.993)[22]
Niet-bevestigde griep en griepgerelateerde uitkomsten	Hogedosisvaccin beschermt beter	3 (systematische) reviews (n=8 studies[20,23]; n=21 studies[24])
Immunogeniciteit	Over het algemeen leidt het vaccin met verhoogde dosis antigeen tot hogere antistofniveaus en tot meer deelnemers die seroconverteren dan een standaardvaccin (idem bij patiënten met een afweerstoornis).	• 4 RCT's [25-28] • 2 systematische reviews[29,30]

2.3.1 Bevestigde griep en ziekenhuisopname door griep

Resultaten ziekenhuisopname

Een recente systematische review heeft de relatieve effectiviteit van het vaccin met verhoogde dosis antigeen ten opzichte van een standaard-vaccin onderzocht bij mensen van 65 jaar en ouder (n=3 studies, circa n=49.000 deelnemers). Op basis van studies met ziekenhuisopname door bevestigde griep als uitkomstmaat vonden zij een relatieve vaccin-effectiviteit tegen ziekenhuisopname van 31% (95%-BI: 11 tot 46).[20] Het vaccin met verhoogde dosis antigeen was dus effectiever in bescherming tegen ziekenhuisopname door griep dan een standaard-vaccin.

Resultaten griep

In een RCT naar griep bij mensen van 65 jaar en ouder (n=31.989) gaf het vaccin met verhoogde dosis antigeen een hogere werkzaamheid tegen griep in vergelijking met een standaardvaccin. In de standaard-vaccin groep kreeg 1,9% griep versus 1,4% in de hogedosisgroep (relatieve werkzaamheid: 24%; 95%BI: 10 tot 37).[21] Van de deelnemers behoorde 67% tot een risicogroep voor ernstige griep. Een klein deel (± 2%) van de deelnemers had een afweerstoornis.

In een observationele studie naar griep (A-stammen) bij mensen van 65 jaar en ouder (n=2.993) was er een marginaal verschil in effectiviteit tussen het vaccin met verhoogde dosis antigeen en een standaardvaccin. De relatieve effectiviteit tegen de A-stammen was 18% (95%-BI: 0 tot 33) (VE hogedosisvaccin: 29% (95%-BI: 10 tot 44); VE standaardvaccin 24% (95%-BI: 5 tot 39).[22] Van de deelnemers behoorde 87% tot een risicogroep voor ernstige griep.

2.3.2 Niet-bevestigde griep en griepgerelateerde uitkomsten

Een recente systematische review heeft de relatieve effectiviteit van het vaccin met verhoogde dosis antigeen ten opzichte van een standaard-vaccin onderzocht bij mensen van 65 jaar en ouder. Op basis van 8 studies naar griepgerelateerde ziekenhuisopnames waarbij de griep niet in een laboratorium was bevestigd vonden zij een relatieve vaccin-effectiviteit van 10% (95%-BI: 7 tot 12).[20] Het vaccin met verhoogde dosis

antigeen was dus effectiever in de bescherming tegen griepgerelateerde ziekenhuisopname dan een standaardvaccin.

In een review naar griepvaccinatie voor ouderen worden 8 studies beschreven over de werkzaamheid en effectiviteit van het hogedosis-vaccin in vergelijking met die van een standaardvaccin.[23] De meeste studies gebruiken ziekenhuisdata. Bijna alle studies laten een statistisch significante relatieve effectiviteit zien van het hogedosisvaccin in bescherming tegen griep en griepgerelateerde uitkomsten, zoals zieken-huisopname.[21,31-37]

Tenslotte is er een derde systematische review en meta-analyse uitgevoerd naar de relatieve effectiviteit van het hogedosisvaccin bij mensen van 65 jaar en ouder (n=21 studies).[24] De auteurs zijn werkzaam bij de fabrikant van het hogedosisvaccin en het onderzoek is er ook door gefinancierd. Het vaccin met verhoogde dosis antigeen beschermde significant beter tegen griepachtige ziekte en griepgerelateerde ziekenhuisopnames dan een standaardvaccin (respectievelijk rVE 14% (95%-BI 4 tot 23) en rVE 10% (95%-BI: 7 tot 14). Ook binnen verschillende leeftijdsgroepen was het vaccin met verhoogde dosis antigeen effectiever in het tegengaan van griepgerelateerde ziekenhuis-opname: 65 tot en met 74 jaar rVE 8,7% (95%-BI: 1,5 tot 15,2); 75 tot en met 84 jaar rVE 8,3% (95%-BI: 1,4 tot 14,7); ≥75 rVE 12,2% (95%-BI: 7,3 tot 16,9); ≥85 jaar rVE 16% (95%-BI: 9,8 tot 21,8).

2.3.3 Immunogeniciteitsdata

In een RCT is de immunogeniciteit van het vaccin met verhoogde dosis antigeen vergeleken met die van een standaardvaccin bij mensen van 65 jaar en ouder.[25] Van de deelnemers had 70% een hart- of longaandoening. Mensen met een afweerstoornis werden uitgesloten van deelname.
Het vaccin met verhoogde dosis antigeen gaf hogere antistofniveaus dan het standaardvaccin voor de twee A-stammen. Ook het aandeel ouderen dat seroconverteert tegen de A-stammen was hoger. Voor de B-stam was het antistofniveau even hoog (niet lager). Ook het aandeel ouderen dat seroconverteert tegen de B-stam was even hoog. Dezelfde resultaten werden gevonden bij mensen van 75 jaar en ouder en bij mensen met een hart-of longaandoening.

In een andere RCT is de immunogeniciteit van het vaccin met verhoogde dosis antigeen vergeleken met die van een standaardvaccin bij gezonde ouderen van 60 jaar en ouder.[26] Mensen die het vaccin met verhoogde dosis antigeen kregen hadden hogere antistofniveaus voor alle stammen dan mensen die een standaardvaccin kregen. Ook het aandeel ouderen dat seroconverteert was hoger.

In een systematische review zijn 7 trials geïncludeerd en is bij ouderen de antistoffenrespons van het vaccin met verhoogde dosis antigeen vergeleken met die van een standaardvaccin. Mensen die het vernieuwde

vaccin kregen hadden significant hogere antistofniveaus voor alle stammen dan personen die een standaardvaccin kregen.[29]

Een meta-analyse op basis van 8 RCT's bij kinderen en volwassenen met een afweerstoornis laat zien dat het vaccin met verhoogde dosis antigeen bij meer patiënten zorgde voor antistoffen tegen A/H1N1 dan een standaardvaccin.[30] Er was geen verschil in de antistoffen tegen A/H3N2 en tegen de B-stammen.

Een recente studie die uitgevoerd is bij patiënten die een orgaan-transplantatie ondergingen (leeftijd ongeveer 50 tot 65 jaar) laat zien dat meer patiënten die het vaccin met verhoogde dosis antigeen kregen seroconverteert dan degenen die een standaardvaccin kregen.[27]
Een andere recente studie bij volwassen reumapatiënten laat dezelfde resultaten zien.[28] Deze studies waren veelal uitgevoerd bij patiënten jonger dan 60 jaar.

De commissie merkt op dat een deel van de studies is uitgevoerd bij mensen onder de 60 jaar. Het vaccin met verhoogde dosis is echter geregistreerd voor mensen van 60 jaar en ouder. Gebruik van dit vaccin bij jongere mensen zou betekenen dat het off-label gebruikt wordt.

2.4 Geadjuveerd vaccin

Uit verschillende onderzoeken met verschillende uitkomstmaten blijkt dat het vaccin met adjuvans bij ouderen effectiever zal zijn in het tegengaan van griep en griepgerelateerde ziekenhuisopname dan een standaard-vaccin (tabel 4). Dit geldt ook voor risicogroepen uit het NPG van 50 jaar en ouder, omdat deze groepen goed vertegenwoordigd waren in de studies. Bij patiënten met een afweerstoornis is er minder bewijs voor een hogere effectiviteit, maar het is wel aannemelijk dat ook bij hen het geadjuveerde vaccin beter zal werken dan een standaardvaccin.

Tabel 4 Overzicht uitkomstmaten en studies naar geadjuveerd vaccin

Uitkomstmaat	Resultaten studies	Aantal studies (aantal deelnemers of studies)
Ziekenhuisopname door bevestigde griep	Geadjuveerd vaccin beschermt beter	• 1 systematische review (n=4 studies)[20] • 1 observationele studie (n=512)[38]
Bevestigde griep	Geadjuveerd vaccin beschermt beter	1 observationele studie (n=227)[39]
Niet-bevestigde griep en griepgerelateerde uitkomsten	Geadjuveerd vaccin beschermt beter	3 systematische reviews (n=6 studies[20]; n=8 studies[40,41])
Immunogeniciteit	Over het algemeen leidt het geadjuveerde vaccin tot hogere antistofniveaus dan een standaardvaccin. Een studie bij patiënten met een afweerstoornis laat zien dat het geadjuveerde vaccin tot meer patiënten met seroconversie leidt dan een standaardvaccin.	• 3 RCT's[27,42,43] • 1 systematische review (n=23 studies)[29]

2.4.1 Bevestigde griep en ziekenhuisopname door griep

Resultaten ziekenhuisopname

Een recente systematische review heeft de relatieve effectiviteit van het geadjuveerde vaccin ten opzichte van een standaardvaccin onderzocht bij mensen van 65 jaar en ouder (n=4 studies, circa n=6.000 deelnemers). Daaruit kwam naar voren dat het geadjuveerde vaccin effectiever was in de bescherming tegen ziekenhuisopname dan een standaardvaccin (rVE 22%; 95%-BI: 5 tot 35).[20]

In een observationele studie (niet opgenomen in de review[20]) bij mensen van 65 jaar en ouder (n=512) was het geadjuveerde vaccin effectiever tegen ziekenhuisopname dan een standaardvaccin, de relatieve effectiviteit was 59% (95%-BI: 15 tot 81) tegen alle stammen.[38] De helft van de deelnemers had een longaandoening, 66% een hart- en vaatziekte en 2,5% een immuunstoornis.

Resultaten griep

In een observationele studie (n=227) was het geadjuveerde vaccin effectiever tegen griep dan een standaardvaccin, de relatieve effectiviteit was 63% (95%-BI: 4 tot 86). Meer dan de helft van de mensen die het geadjuveerde vaccin kreeg verbleef in een verpleeghuis en was ouder 85 jaar. Mensen met een afweerstoornis werden uitgesloten in de analyse.[39]

2.4.2 Niet-bevestigde griep en griepgerelateerde uitkomsten

Een recente systematische review heeft de relatieve effectiviteit van het geadjuveerde vaccin ten opzichte van een standaardvaccin onderzocht bij mensen van 65 jaar en ouder (n=6 studies). Daaruit bleek dat het geadjuveerde vaccin effectiever was in de bescherming tegen griep-gerelateerde ziekenhuisopname dan een standaardvaccin (rVE 9%; 95%-BI: 4 tot 13).[20]

Een andere systematische review heeft de relatieve effectiviteit van vaccins met adjuvans ten opzichte van een standaardvaccin onderzocht bij mensen van 65 jaar en ouder, op basis van studies die na de inclusietermijn van de ECDC-review uit 2020 zijn gepubliceerd (tot 2021).[40] Het onderzoek en de auteurs zijn door de fabrikant van het geadjuveerde vaccin gefinancierd. Uit 8 studies bleek dat het vaccin met adjuvans significant effectiever was dan een standaardvaccin in het verminderen van griepgerelateerde uitkomsten (waaronder ziekenhuis-opname) en vermoedelijke uitbraken. De relatieve effectiviteit varieerde van 7% (95%-BI: 2 tot 11) tot 36% (95%-BI: 31 tot 41).

Daarnaast is er een systematische review en meta-analyse uitgevoerd naar de relatieve effectiviteit van het geadjuveerde vaccin versus een standaardvaccin tegen griepgerelateerde medische bezoeken (aan huisarts, spoedeisende hulp en ziekenhuisopname) bij mensen van 65 jaar en ouder (n=8 studies).[41] Het onderzoek is door de fabrikant van het

geadjuveerde vaccin gefinancierd en een deel van de auteurs is er werkzaam. De relatieve effectiviteit in bescherming tegen medische bezoeken varieerde van -12% (95%-BI: -16 tot 8) tot 33% (95%-BI: 25 tot 41), met een gepoolde relatieve effectiviteit ten opzichte van het trivalente vaccin van 14% (95%-BI: 4 tot 24) en rVE 14% (95%-BI: 3 tot 24) ten opzichte van het quadrivalente vaccin.

2.4.3 Immunogeniciteitsdata

In een RCT is de immunogeniciteit vergeleken van het geadjuveerde vaccin met een standaardvaccin bij mensen tussen de 50 en 65 jaar, waarvan ongeveer 10% een groter risico liep op ernstige complicaties door griep. Patiënten met een afweerstoornis werden uitgesloten van deelname.[42] Bij de deelnemers die het geadjuveerde vaccin kregen waren de antistofniveaus voor de A-stammen hoger en voor de B-stammen even hoog (niet lager) dan bij degenen die een standaardvaccin kregen. Bij de 10% met een groter risico op ernstige complicaties door griep was de immuunrespons op de A-stammen hoger dan bij personen die een standaardvaccin kregen.

Een andere RCT vergeleek de immunogeniciteit van het geadjuveerde vaccin met een standaardvaccin bij mensen van 65 jaar en ouder, waarvan 37% een verhoogd risico had op ernstige complicaties door griep.[43] Patiënten met een afweerstoornis werden uitgesloten van deelname. Het antistofniveau van het geadjuveerde vaccin was hoger voor de A/H3N2-stam en even hoog (niet lager) voor A/H1N1-stam en een B-stam. Dezelfde resultaten werden gevonden bij de hoogrisicogroep.

In een systematische review zijn 23 trials geïncludeerd die de antistoffenrespons van vaccin met adjuvans vergeleken met die van een standaardvaccin bij personen van 60 jaar en ouder. Degenen die het vernieuwde vaccin kregen hadden significant hogere antistoftiters voor alle stammen dan degenen die een standaardvaccin kregen.[29]

Een recente studie die uitgevoerd is bij patiënten (n=619) die een orgaantransplantatie hebben ondergaan (leeftijd tussen de 50 en 65 jaar) laat zien dat meer patiënten die het geadjuveerde vaccin kregen seroconverteert dan degenen die een standaardvaccin kregen.[27]

Naast het vergelijken van de immunogeniciteit van het geadjuveerde vaccin met die van een standaardvaccin, is er ook gekeken naar de potentiële kruisbescherming van het geadjuveerde vaccin tegen virusstammen die niet in het vaccin zitten.[44] In 3 studies is de immunogeniciteit van het geadjuveerde vaccin vergeleken met die van een standaardvaccin; 2 studies zijn uitgevoerd bij ouderen en 1 bij kinderen.
Het geadjuveerde vaccin zorgde bij meer mensen voor seroconversie tegen stammen die niet in het vaccin zitten en dat de antistofniveaus tegen die stammen hoger waren dan bij degenen die een standaardvaccin kregen.[45-47]

2.5 Recombinant vaccin

Uit verschillende onderzoeken met verschillende uitkomstmaten komt een wisselend beeld naar voren over de relatieve effectiviteit van het recombinante vaccin (tabel 5). Bij volwassen risicogroepen en ouderen zou het vernieuwde vaccin beter kunnen beschermen tegen griep en griepgerelateerde ziekenhuisopname dan een standaardvaccin, maar niet zo veel beter dat er op basis van effectiviteit een duidelijke voorkeur kan worden uitgesproken. Ook bij patiënten met een afweerstoornis is er weinig bewijs voor een hogere effectiviteit.

Tabel 5 Overzicht uitkomstmaten en studies naar recombinant vaccin

Uitkomstmaat	Resultaten studies	Aantal studies (aantal deelnemers of studies)
Ziekenhuisopname door bevestigde griep	• Recombinant vaccin beschermt beter (18-64 jaar) • Geen verschil bij (18-64[48], 65+[49])	• 1 observationele studie n=4.314)[49] • 1 observationele studie (n=4.314[49]); 1 cluster gerandomiseerde studie (n=1.630.328)[48]
Bevestigde griep	• Recombinant vaccin beschermt beter bij mensen van 50 tot en met 64 jaar[48] en 50+[50] • Geen verschil (18-49[48], 18-64[51,52])	• 1 RCT's (n=9.003[50]; 1 cluster gerandomiseerde studie (n=1.630.328)[48] • 3 observationele studies (n=1.067[51]; n=3.988[52], (n=1.630.328[48])
Niet-bevestigde griep en griepgerelateerde uitkomsten	Recombinant vaccin beschermt beter	1 systematische review (n=2,2 miljoen, 1 studie)[20,53]
Immunogeniciteit	Er is weinig verschil in antistofniveaus en het percentage deelnemers dat seroconverteert.	2 RCT's[50,54]

2.5.1 Bevestigde griep en ziekenhuisopname door griep

Resultaten ziekenhuisopname

In een cluster gerandomiseerde studie (randomisatie van groepen in plaats van individuen) werd gevonden dat het recombinante vaccin niet beter werkte in de bescherming tegen ziekenhuisopname door griep dan het standaardvaccin (n=1.630.328).[48] Bij mensen van 18 tot en met 49 jaar was de relatieve werkzaamheid -7% (95%-BI: -52 tot 25) (incidentie recombinantgroep: 0,14/1000; standaardvaccingroep: 0,15/1000). Bij mensen van 50 tot en met 64 jaar was de relatieve werkzaamheid 16% (95%-BI: -9 tot 35) (incidentie recombinantgroep: 0,34/1000; standaard-vaccingroep 0,39/1000). Ongeveer 40% van de deelnemers behoorde tot een risicogroep voor ernstige griep.

Een observationele studie heeft de relatieve effectiviteit van het recombinante vaccin ten opzichte van een standaardvaccin onderzocht bij volwassenen (n=4.314).[49] Daaruit bleek dat het recombinante vaccin niet effectiever was in de bescherming tegen ziekenhuisopname door griep dan een standaardvaccin bij mensen van 65 jaar en ouder (rVE 25%, 95%-BI: -20 tot 53) (VE recombinante vaccin: 27% (95%-BI: 12 tot 39); VE standaardvaccin: 9% (95%-BI: -42 tot 42)), maar wel bij mensen van 18 tot en met 64 jaar (rVE 29%, 95%-BI: 4 tot 47) (VE recombinante vaccin: 47% (95%-BI: 35 tot 56); VE standaardvaccin: 27% (95%-BI: 8 tot 42)).

Resultaten griep

In een RCT bij personen van 50 jaar en ouder (waarvan ongeveer 40% 65-plussers) (n=9.003) had het recombinante vaccin een hogere werkzaamheid tegen alle stammen van griep en tegen A-stammen dan een standaardvaccin: rVE 30% (95%-BI: 10 tot 47) (incidentie recombinant-vaccingroep: 2,2%; standaardvaccingroep: 3,2%) tegen alle stammen en 36% (95%-BI: 14 tot 53) tegen A-stammen.[50] Er was geen verschil tegen B-stammen: rVE 4% (95%-BI: -72 tot 46). Ongeveer 30% van de deelnemers had een hart- of vaatziekte. Patiënten met een afweerstoornis werden uitgesloten van deelname.

In een observationele studie uitgevoerd bij mensen van 18 tot en met 64 jaar met een goed werkend immuunsysteem was het recombinante vaccin niet effectiever in de bescherming tegen griep dan het standaardvaccin (n=1.067). De relatieve effectiviteit was 11% (95%-BI: -20 tot 33) (VE recombinante vaccin: 40% (95%-BI: 25 tot 51); VE standaardvaccin: 35% (95%-BI 20 tot 47).[51] Van de mensen die het recombinante vaccin ontvingen behoorde 70% tot een risicogroep voor ernstige griep. In de groep die het standaardvaccin ontving was dit 48%. Ongeveer 34% van totale groep was tussen de 50 en 65 jaar.

Een observationele studie bij mensen van 18 tot en met 64 jaar (n=3.988) laat ook geen verschil zien in effectiviteit tegen griep tussen het recombinante en standaardvaccin (rVE 29%, 95%-BI: -26 tot 60).[52] Ongeveer 5% van de deelnemers behoorde tot een risicogroep voor ernstige griep, ongeveer 1% had een afweerstoornis.

Een observationele studie bij mensen van 18 tot 64 jaar (n=1.630.328) laat bij mensen van 50 tot en met 64 wel een verschil in effectiviteit zien, maar niet bij mensen van 18 tot en met 49 jaar.[48] Bij mensen van 50 tot 64 was het recombinante vaccin effectiever in de bescherming tegen griep dan een standaardvaccin ((rVE 15%, 95%-BI: 6 tot 24) (incidentie recombinante vaccingroep: 2 op de 1000; standaardvaccingroep: 2,34 op de 1000), dat gold ook voor risicogroepen (rVE 14%, 95%-BI: 2 tot 25). Bij mensen van 18 tot en met 49 was er geen verschil in effectiviteit (rVE 6%, 95%-BI: -2 tot 14), ook niet bij de risicogroepen (rVE 6%, 95%-BI: -8 tot 17). In de studie behoorde 40% tot een risicogroep voor ernstige griep.

2.5.2 Niet-bevestigde griep en griepgerelateerde uitkomsten

Een recente systematische review op basis van studies zonder bevestigde griep vond het dat recombinante vaccin bij mensen van 65 jaar en ouder effectiever was in de bescherming tegen griepgerelateerde ziekenhuisopname dan een standaardvaccin (rVE 17%, 95%-BI: 9 tot 24) (n=2,2 miljoen, 1 studie).[20,53]

2.5.3 Immunogeniciteitsdata

In een RCT is de immunogeniciteit van het recombinante vaccin vergeleken met die van een standaardvaccin bij gezonde volwassenen van 18 tot en met 49 jaar.[13,54] De antistoffen van het recombinante vaccin waren even hoog (niet lager) voor de A-stammen en lager voor B-Victoria. Dit gold ook voor het aandeel volwassenen dat seroconverteert.
Een andere RCT bij mensen van 50 jaar en ouder laat vergelijkbare resultaten zien.[50]

2.6 Vaccin op basis van celkweken

Het is niet mogelijk een uitspraak te doen over de vraag of een vaccin op basis van celkweken beter beschermt dan een standaardvaccin. Er zijn weinig studies over de relatieve werkzaamheid en effectiviteit om conclusies te kunnen trekken (tabel 6); de uitkomsten van de studies zijn ook niet consistent.

Tabel 6 Overzicht uitkomstmaten en studies naar vaccin op basis van celkweken

Uitkomstmaat	Resultaten studies	Aantal studies (aantal deelnemers of studies)
Ziekenhuisopname door bevestigde griep	Geen verschil	2 observationele studies (n=8.132[55]; n=2.915[56])
Bevestigde griep	• Vaccin op basis van celkweken beschermt beter • Geen verschil	• 1 observationele studie (n=99.610)[57] • 1 observationele studie (n=1.016.965)[58]
Niet-bevestigde griep en griepgerelateerde uitkomsten	• Vaccin op basis van celkweken beschermt beter bij 4 tot 64 jarigen • Geen verschil bij 65+	1 systematische review (n=11 studies)[59]
Immunogeniciteit	Er is weinig verschil in antistofniveaus en het percentage deelnemers dat seroconverteert.	2 studies[60,61]

2.6.1 Bevestigde griep en ziekenhuisopname door griep

Resultaten ziekenhuisopname

In een observationele studie naar ziekenhuisopname bij mensen van 4 tot en met 64 jaar (n=8.132) was de relatieve effectiviteit 43% (95%-BI: -45 tot 77) tegen alle stammen (VE celkwekenvaccin: 36% (95%-BI: -65 tot 76); VE standaardvaccin: 11% (95%-BI: -49 tot 17); bij mensen van 65 jaar en ouder 6% (95%-BI: -46 tot 39) (VE celkwekenvaccin: 10% (95%-BI:-44 tot 44); VE standaardvaccin: 5% (95%-BI: -16 tot 22).[55] In een observationele studie bij volwassenen (n=2.915) was de relatieve effectiviteit 9% (95%-BI: -76 tot 52) tegen alle stammen (VE celkwekenvaccin: 40% (95%-BI: -15 tot 69); VE standaardvaccin: 35% (95%-BI: 21 tot 46).[56] In deze studie behoorde 70% tot een risicogroep voor ernstige griep. In beide studies beschermde het vaccin op basis van celkweken dus niet beter dan een standaardvaccin tegen ziekenhuisopname.

Resultaten griep

In een observationele studie bij mensen van 4 tot en met 64 jaar (n=99.610) had het vaccin op basis van celkweken een hogere effectiviteit tegen griep dan een standaardvaccin ((rVE 10% (95%-BI: 3 tot 17) tot rVE 15% (95%-BI: 7 tot 22)).[57] Ongeveer de helft behoorde tot een risicogroep

voor ernstige griep. Dit onderzoek is gefinancierd door de fabrikant, waar een deel van de auteurs werkzaam is.

In een andere observationele studie bij mensen van 4 tot en met 64 jaar (n=1.016.965) beschermde het vaccin op basis van celkweken niet beter dan een standaardvaccin tegen griep: de relatieve effectiviteit was 8% (95%-BI: -10 tot 23) (VE celkwekenvaccin: VE 32% (95%-BI: 19 tot 43); VE standaardvaccin: 20% (95%-BI: 15 tot 25) tegen de A-stammen.[58]

2.6.2 Niet bevestigde griep en griepgerelateerde uitkomsten

Er is een systematische review en meta-analyse uitgevoerd naar de relatieve effectiviteit van het vaccin op basis van celkweken versus een standaardvaccin tegen griepgerelateerde medische bezoeken (aan huisarts, spoedeisende hulp en ziekenhuisopname) bij kinderen en volwassenen (n=11 studies).[59] In 40% van de studies werd gebruik-gemaakt van bevestigde griep als uitkomstmaat. Bij de andere 60% ging het om niet-bevestigde griep. Het onderzoek is door de fabrikant van het vaccin gefinancierd en een deel van de auteurs is er werkzaam.
Bij kinderen van 4 tot 17 jaar en volwassenen tot 64 jaar was het vaccin op basis van celkweken effectiever in het tegengaan van medische bezoeken dan een standaardvaccin (rVE respectievelijk 8% (95%-BI: 2 tot 14) en 10% (95%-BI: 5 tot 15). Bij mensen van 65 jaar en ouder was er geen verschil in effectiviteit (rVE 0,5% (95%-BI:-6 tot 7).

2.6.3 Immunogeniciteitsdata

Er zijn twee studies gepubliceerd waarin de immunogeniciteit van het vaccin op basis van celkweken wordt vergeleken met die van een standaardvaccin bij zorgpersoneel. In de eerste studie werd geen verschil gevonden in antistofniveaus tussen het vaccin op basis van celkweken en een standaardvaccin,[60] in de tweede studie werd er alleen tegen de A/H1N1-stam een hoger antistofniveau gevonden.[61]

03 veiligheid

De gerapporteerde bijwerkingen van de nieuw ontwikkelde griepvaccins zijn over het algemeen licht tot matig in intensiteit en van korte duur, net zoals de bijwerkingen van de huidige griepvaccins. Bij het vaccin met verhoogde dosis antigeen en bij het geadjuveerde vaccin komen koorts en hoofdpijn na vaccinatie iets vaker voor dan bij het standaardvaccin.

3.1 Soorten bijwerkingen

Vaccins en andere geneesmiddelen worden alleen tot de markt toegelaten als ze door de Europese geneesmiddelenautoriteit EMA voldoende veilig zijn bevonden op grond van de resultaten uit klinische trials. Dat neemt niet weg dat vaccins bijwerkingen kunnen hebben. Voorbeelden zijn vermoeidheid, prikkelbaarheid, koorts (systemische reacties) en pijn, roodheid en zwelling op de plek van de injectie (lokale reacties).
Deze reacties, die van voorbijgaande aard zijn, worden aangeduid met de term reactogeniciteit. In zeldzame gevallen kunnen ernstige bijwerkingen optreden. Om vast te stellen of zo'n gebeurtenis daadwerkelijk een bijwerking van het middel is of aan toeval te wijten is, zijn experimentele onderzoeken nodig waarbij een vergelijking wordt gemaakt met een placebo of een controlemiddel, of observationele onderzoeken met grote aantallen deelnemers. Bij het beoordelen van de veiligheid van vaccins richt de commissie zich zowel op reactogeniciteit als op zeldzame, ernstige bijwerkingen.

Voor de huidige vaccins geldt: er is wereldwijd gedurende tientallen jaren ervaring met de vaccinatie van volwassenen tegen griep met deze vaccins. Vaccinatie tegen griep wordt goed verdragen en is veilig bij de verschillende groepen die in Nederland voor vaccinatie in aanmerking komen (risicogroepen, mensen van 60 jaar en ouder).[1,62,63]

In de update van de systematische review van ECDC is ook naar de veiligheid van de 4 nieuw ontwikkelde vaccintypes gekeken.[4]
Dit resulteerde in 10 nieuwe veiligheidsstudies ten opzichte van de vorige ECDC-review uit 2020.[4,64] De conclusies van de ECDC zijn gebaseerd op in totaal 42 veiligheidsstudies. Bij geen van de nieuw ontwikkelde vaccins was er een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen na vaccinatie.[4]
Wel was er verschil in reactogeniciteit tussen de vernieuwde vaccins en een standaardvaccin. Deze verschillen worden hieronder per vaccin toegelicht.

3.2 Vaccin met verhoogde dosis antigeen

De meest gemelde reacties die na vaccinatie werden gemeld waren pijn op de injectieplaats (43% van de studiedeelnemers), spierpijn (24%), hoofdpijn (17%) en malaise (16%). De intensiteit van de meeste gerapporteerde bijwerkingen was licht tot matig en in de meeste gevallen verdwenen ze binnen 3 dagen na vaccinatie.[15]

In vergelijking met een standaardvaccin was het risico op hoofdpijn, koorts, pijn op de prikplek en zwelling op de prikplek groter bij mensen die het vaccin met verhoogde dosis antigeen kregen. Het relatieve risico was respectievelijk 1,25 (95%-BI: 1,1 tot 1,4), 1,85 (95%-BI: 1,3 tot 2,6), 1,40 (95%-BI: 1,3 tot 1,5) en 1,81 (95%-BI: 1,5 tot 2,2).[4]

3.3 Geadjuveerd vaccin

Veel gemelde reacties na vaccinatie bij mensen tussen de 50 en 65 jaar waren pijn op de injectieplaats (47%), vermoeidheid (30%), hoofdpijn (22%), gewrichtspijn (14%) en spierpijn (13%).[14]

In 2 onderzoeken bij mensen van 65 jaar en ouder waren veel gemelde reacties pijn op de injectieplaats (16% en 32%), vermoeidheid (11% en 16%) en hoofdpijn (11% en 12%).[14] De meeste bijwerkingen werden gemeld als licht tot matig in intensiteit en verdwenen binnen 3 dagen na vaccinatie.[14]

Tussen het geadjuveerde vaccin en een standaardvaccin werd geen verschil gevonden in het risico op zwelling op de prikplek.[4] Het relatieve risico op hoofdpijn, koorts en pijn op prikplek was groter bij mensen die het geadjuveerde vaccin kregen (respectievelijk 1,25 (95%-BI: 1,1 tot 1,4), 1,83 (95%-BI: 1,5 tot 2,2) en 1,94 (95%-BI: 1,8 tot 2,1)).

3.4 Recombinant vaccin

De meest gemelde reacties na vaccinatie van tussen de 18 en 50 jaar waren gevoeligheid op de injectieplaats (48%) en pijn op de injectieplaats (37%).[13] Bij mensen van 50 jaar en ouder werd gevoeligheid van de injectieplaats gemeld door 34% en pijn op de injectieplaats gemeld door 19%.[13] De ernst van de reacties was licht tot matig. De reacties traden meestal op binnen 3 dagen na vaccinatie en verdwenen zonder verdere gevolgen.[13]

Tussen het recombinante vaccin en een standaardvaccin werd er geen verschil gevonden in het risico op hoofdpijn, koorts en zwelling op de prikplek.[4] Het risico op pijn op prikplek was kleiner bij mensen die het recombinante vaccin kregen (RR 0,89 (95%-BI: 0,8 tot 0,9).

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van het recombinante vaccin bij zwangere vrouwen.[13] De commissie heeft daarom de inzet van dit vaccin bij deze groep niet beoordeeld.

3.5 Vaccin op basis van celkweken

De meest gemelde reacties bij mensen van 18 jaar en ouder waren pijn op de injectieplaats (34%), hoofdpijn (14%), vermoeidheid (14%), spierpijn (14%), roodheid op de injectieplaats (13%) en een harde plek op de injectieplaats (10%).[12] Bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 9 jaar waren de meest voorkomende lokale en systemische reacties na vaccinatie pijn op

de injectieplaats (61%), roodheid op de injectieplaats (25%), een harde plek op de injectieplaats (19%), vermoeidheid (16%), hoofdpijn (16%) en een blauwe plek op de injectieplaats (11%).[12] Bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar waren de meest voorkomende lokale en systemische reacties gevoeligheid op de injectieplaats (54%), roodheid op de injectieplaats (23%), slaperigheid (21%), prikkelbaarheid (19%), harde plek op de injectieplaats (15%), verandering in eetgewoonten (14%) en blauwe plek op de injectieplaats (11%).[12]

Tussen het vaccin op basis van celkweken en een standaardvaccin werd er geen verschil gevonden in het risico op hoofdpijn, koorts en zwelling op de prikplek.[4] Het risico op pijn op prikplek was wel groter bij mensen die het vaccin op basis van celkweken kregen (RR 1,22 (95%-BI: 1,1-1,3).

04 additionele overwegingen

Hoe de kosteneffectiviteit van vaccinatie met de vernieuwde vaccins zich verhoudt tot de kosteneffectiviteit van vaccinatie met de huidige vaccins is onbekend. Dat zal in sterke mate afhangen van de prijs van de vernieuwde vaccins. In de meeste Europese landen wordt het standaard-griepvaccin aangeboden en een aantal landen biedt daarnaast een of meer van de vernieuwde vaccins aan. De commissie verwacht dat een aanbod van vernieuwde vaccins geen invloed zal hebben op de deelname aan het NPG. Als er in het NPG meerdere vaccins worden ingezet, zal dat extra zorgvuldigheid vergen bij de uitvoering.

4.1 Kosteneffectiviteit

Er is geen Nederlandse kosteneffectiviteitsstudie beschikbaar die alle verschillende vaccins en vaccinatiescenario's met elkaar vergelijkt. Wel is er een Nederlands onderzoek naar de kosteneffectiviteit van het hogedosisvaccin vergeleken met het standaardvaccin voor mensen van 60 jaar en ouder.[65] Voor het vaccin met verhoogde dosis antigeen werd uitgegaan van € 32 per vaccin (de lijstprijs van het vaccin), voor het standaardvaccin van € 8 per vaccin. Voor de relatieve werkzaamheid werd uitgegaan van 24% tegen griepachtige ziekte en 12% tegen cardio-respiratoire ziekenhuisopnames. Cardiorespiratoire ziekenhuisopnames omvatten meer opnames dan griepgerelateerde opnames. In het model wordt ervan uitgegaan dat 68% van de cardiorespiratoire opnames in een jaar tijdens het griepseizoen (oktober tot en met april) plaatsvinden. Op basis van alle uitgangspunten is de incrementele kosteneffectiviteits-ratio (ICER, zie kader op de volgende pagina) € 5.400 per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY, zie kader) ten opzichte van een standaardvaccin (tabel 7). Als er wordt uitgegaan van respiratoire opnames in plaats van cardiorespiratoire opnames, dan is de ICER € 14.400/QALY ten opzichte van een standaardvaccin. Er wordt in het onderzoek geen ICER vermeld van een standaardvaccin ten opzichte van geen vaccinatie. Het onderzoek is gefinancierd door de fabrikant van het vaccin.

Tabel 7 Klinische en economische uitkomsten van kosteneffectiviteitsanalyse van vaccinatie met het hogedosisvaccin in vergelijking met een standaardvaccin, vanuit een maatschappelijk perspectief

Uitkomst	Vaccinatie met standaardvaccin	Vaccinatie met hogedosisvaccin	Verschil
Aantal cardiorespiratoire ziekenhuisopnames	115.855	108.545	-7.310
Aantal huisartsbezoeken	64.530	58.356	-6.175
Aantal griepgevallen	239.468	217.443	-22.024
Griepgerelateerde sterfte	4.982	4.660	-322
Totale QALYs	**50.770.772**	**50.773.497**	**2.725**
Kosten vaccin (€)	20.308.123	81.232.494	60.924.370
Kosten ziekenhuisopname (€)	652.232.161	611.077.393	-41.154.769
Kosten huisartsbezoek (€)	2.217.258	2.005.096	-212.162
Kosten productiviteitsverlies (€)	222.724.510	217.864.083	-4.860.428
Totale kosten (€)	**929.848.125**	**944.545.137**	**14.697.012**
ICER (€/QALY) t.o.v. standaardvaccin		5.400	

Er is ook een aantal buitenlande kosteneffectiviteitsanalyses beschikbaar. In Italië en België is een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd naar het

vaccin met adjuvans voor mensen van 65 jaar en ouder.[66,67] In Italië werd uitgegaan van een vaccinprijs van € 15,45 en van een relatieve werkzaamheid van 14% tegen griep. De ICER kwam daarmee op € 14.441 per QALY ten opzichte van een standaardvaccin. In België werd uitgegaan van een effectiviteit van 56% tegen griep en een vaccinprijs van € 24,73, dit resulteerde in een ICER van € 15.227 per QALY ten opzichte van een standaardvaccin. Ook voor deze studies geldt dat ze zijn gefinancierd door de fabrikant.

Voor Nederland zal de uiteindelijke vaccinprijs grotendeels bepalen of vaccinatie kosteneffectief is, gegeven de huidige referentiewaarde van € 50.000/QALY voor preventieve maatregelen. De lijstprijs van de huidige vaccins is € 18,61 (Influvac Tetra) en € 16,51 (Vaxigrip tetra). De prijs van de vernieuwde vaccins is onbekend, maar waarschijnlijk hoger.[65]

Om een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit zal er een kosteneffectiviteitsanalyse gedaan moeten worden waarin scenario's worden vergeleken. Zoals een onderlinge vergelijking van het vaccin met verhoogde dosis en het vaccin met adjuvans, en beide vaccins versus een standaardvaccin. Hiermee kan geschat worden hoeveel extra griep-gerelateerde ziekenhuisopnames en huisartsbezoeken er met de vernieuwde vaccins voorkomen kunnen worden in vergelijking met het huidige standaardvaccin, en tegen welke kosten.

Referentiewaarde kosteneffectiviteitsratio (ICER)

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

Er is geen formele grens voor wat een vaccinatie mag kosten. Recent is geadviseerd om de gezondheidswinst van preventie met hetzelfde geldbedrag te waarderen als de gezondheidswinst van medische zorg. Dit bedrag moet nog worden vastgesteld, voorlopig wordt geadviseerd om €50.000 per QALY als referentiewaarde aan te houden.[68] Kost een interventie meer dan de afgesproken referentiewaarde, dan wordt de kosteneffectiviteit als ongunstig beschouwd. Dat hoeft op zichzelf geen reden te zijn om niet te vaccineren: of een ongunstige kosteneffectiviteit als acceptabel beschouwd wordt, is afhankelijk van de ernst en de maatschappelijke impact van de ziekte en de effectiviteit en veiligheid van beschikbare vaccins.

4.2 Vaccinatie adviezen in het buitenland

Het ECDC heeft vorig een rapport uitgebracht over griepvaccinatie-adviezen in Europa in het seizoen 2021/2022.[69] Het standaard geïnactiveerde griepvaccin werd het meest aangeboden. In 8 landen werd naast een standaardgriepvaccin een nieuw vaccin aangeboden, in de meeste gevallen het vaccin met verhoogde dosis antigeen en/of het vaccin met een adjuvans: Oostenrijk, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Ierland, Spanje, Zweden en Italië.

Tabel 8 Aanbevelingen griepvaccins in het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten

	Doelgroep	Aanbevelingen
Verenigd Koninkrijk	• 65+ • 60 tot 64 jaar (risicogroepen) • Volwassenen tot 60 jaar (risicogroepen)	• Vaccin met verhoogde dosis antigeen, recombinant vaccin of vaccin met adjuvans. • Vaccin met verhoogde dosis antigeen, recombinant vaccin, vaccin met adjuvans, vaccin op basis van celkweken. • Recombinant vaccin of vaccin op basis van celkweken.
Verenigde Staten	65+	Vaccin met verhoogde dosis antigeen, recombinant vaccin of vaccin met adjuvans.

In het Verenigd Koninkrijk heeft de *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) geadviseerd om voor het griepseizoen 2025/2026 mensen van 65 jaar en ouder bij voorkeur het vaccin met verhoogde dosis antigeen, het recombinant vaccin of het vaccin met adjuvans aan te bieden (tabel 8).[70] JCVI ziet voldoende bewijs voor de meerwaarde van deze vaccins ten opzichte van een standaardvaccin, namelijk een hogere effectiviteit tegen ziekenhuisopname door griep. Het gebruik van een standaardvaccin wordt sterk afgeraden voor mensen van 65 jaar en ouder, omdat het standaardvaccin aanzienlijk minder effectief was tegen ziekenhuisopname dan de andere vaccins in de afgelopen twee seizoenen in het Verenigd Koninkrijk. Voor mensen van 60 tot en met 64 jaar uit risicogroepen adviseert JCVI om een van de 4 vernieuwde vaccins aan te bieden. Voor volwassenen tot 60 jaar (inclusief zwangere vrouwen) die tot een risicogroep behoren adviseert JCVI het recombinante vaccin of het vaccin op basis van celkweken, omdat deze vaccins niet in eieren gekweekt zijn waardoor er minder risico is op verminderde werkzaamheid.

In de Verenigde Staten heeft de *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) een systematische review uitgevoerd naar de werkzaamheid en effectiviteit van het vaccin met verhoogde dosis antigeen, vaccin met adjuvans en recombinante vaccin.[71,72] Zowel studies naar bevestigde griep als studies naar niet-bevestigde griep werden geïncludeerd. Studies naar immunogeniciteit werden uitgesloten. ACIP vond onvoldoende bewijs voor een verschil in werkzaamheid en effectiviteit tussen de vernieuwde vaccins onderling. Op basis van de resultaten concludeert ACIP dat de vernieuwde vaccins mogelijk beter zouden kunnen werken dan een standaardvaccin voor mensen van 65 jaar en ouder, en adviseert daarom om de vernieuwde vaccins aan te bieden (tabel 8).

4.3 Deelname, draagvlak en uitvoering

De deelnamegraad van griepvaccinatie is momenteel ongeveer 57%.[73] Omdat de meeste doelgroepen voor griepvaccinatie al vele jaren griepvaccinatie krijgen aangeboden, verwacht de commissie dat een eventuele wijziging in het vaccintype geen invloed zal hebben op de deelname en het draagvlak voor griepvaccinatie. Zeker als het vernieuwde vaccin betere bescherming zou kunnen geven. De commissie verwacht dat het aanbieden van iets reactogenere vaccins de deelname niet negatief zal beïnvloeden. Mensen kunnen er ook voor kiezen om zich op eigen kosten

buiten het vaccinatieprogramma te laten vaccineren met een griepvaccin dat niet wordt aangeboden in het NPG, dit geldt ook voor personen die niet onder de doelgroep voor griepvaccinatie vallen. Het is onbekend hoeveel gebruik hiervan wordt gemaakt.

Indien er meerdere typen griepvaccins programmatisch aangeboden gaan worden dan zal de uitvoering complexer worden. Per vaccintype binnen het NPG is er namelijk sprake van bijvoorbeeld aparte oproepen, inkoop van vaccins, en declaratie. Daarnaast zal de spillage en het risico op fouten toenemen, alsmede de uitvoeringskosten.

Ook bij zorgpersoneel van 50 jaar en ouder dat onder de doelgroepen valt van het NPG is het belangrijk dat zij het aanbevolen vaccin aangeboden krijgen en niet het standaardvaccin via hun werkgever. Een zorgvuldige uitvoering van het NPG zal de te behalen gezondheidswinst ten goede komen.

Momenteel komen ouderen in aanmerking voor vaccinatie tegen griep, pneumokokken en COVID-19. Mogelijk komen daar in de toekomst andere vaccinaties bij. Gelijktijdige toediening van verschillende vaccinaties kan praktische voordelen hebben en mogelijk de deelname-graad van griepvaccinatie verhogen. Medisch gezien ziet de commissie geen bezwaar tegen gelijktijdige toediening van de betreffende vaccinaties. Omdat de empirische evidentie echter beperkt is, adviseert de commissie wel om de effectiviteit van de vaccinaties en bijwerkingen na gelijktijdige toediening te blijven monitoren.[12-15]

05 advies

Er zijn vernieuwde typen vaccin tegen griep (influenza) beschikbaar. Volgens de commissie kunnen er 3 ingezet worden in het NPG naast de standaardvaccins die nu worden gebruikt. Niet alle vaccins zijn geregistreerd voor alle leeftijden en doelgroepen. In tabel 9 staat welk vaccin de commissie adviseert voor welke doelgroep, gesteld dat de kosteneffectiviteit van vaccinatie de referentiewaarde voor preventieve maatregelen niet overschrijdt. Daarnaast zouden er met het oog op de borging van de kwaliteit van het vaccinatieprogramma niet meer vaccins ingezet moeten worden dan redelijkerwijs uitvoerbaar is.

Tabel 9 Overzicht geadviseerde vaccins per doelgroep

Doelgroep	Vaccin
Risicogroepen van 6 maanden tot 18 jaar	Standaardvaccin
Zwangere vrouwen	Standaardvaccin
Risicogroepen van 18-50 jaar	Standaardvaccin of recombinant vaccin
Risicogroepen van 50-60 jaar	Vaccin met adjuvans
Mensen van ≥ 60 jaar	Vaccin met adjuvans of vaccin met verhoogde dosis antigeen

5.1 Inzet van vernieuwde vaccins

Het doel van vaccinatie is om ernstige ziekte door griep te voorkomen, waarbij ziekenhuisopname en sterfte als indicator dienen.
Het geadjuveerd vaccin, vaccin met een verhoogde dosis antigeen en het recombinant vaccin voldoen volgens de commissie aan de criteria van het beoordelingskader voor vaccinaties. Voor ouderen is er de voorkeur voor een geadjuveerd vaccin of een vaccin met een verhoogde dosis antigeen, omdat deze vaccins ongeveer 10 tot 30% effectiever zijn tegen ziekenhuisopname dan het huidige vaccin, voor risicogroepen van 50 tot 60 jaar geldt dat voor het geadjuveerde vaccin. Voor risicogroepen van 18 tot 50 jaar zou het recombinante vaccin beter griep en griepgerelateerde ziekenhuisopname kunnen voorkomen dan het huidige vaccin, maar niet zoveel beter dat een duidelijke voorkeur kan worden uitgesproken.

De gerapporteerde bijwerkingen van de nieuw ontwikkelde griepvaccins zijn over het algemeen licht tot matig in intensiteit en van korte duur.
Het vaccin met verhoogde dosis antigeen en het geadjuveerde vaccin zijn reactogener dan een standaardvaccin, het recombinante vaccin niet.
De commissie beoordeelt dat vaccinatie met alle drie de vernieuwde vaccins aanvaardbaar is, de nadelen van vaccinatie wegen op tegen de gezondheidswinst die met de vaccins te behalen valt.

Een kosteneffectiviteitsanalyse voor de Nederlandse situatie is niet beschikbaar. De commissie heeft de vaccins en verschillende vaccinatiescenario's daarom niet onderling kunnen vergelijken. Volgens de commissie is voor de uiteindelijke vaccinkeuze een vergelijking nodig van vaccinatiescenario's waarbij de gezondheidswinst en kosten van verschillende vaccins tegen elkaar worden afgewogen. De reden hiervoor is dat de vernieuwde vaccins weliswaar effectiever zijn dan het huidige vaccin, maar die toename in effectiviteit is niet dermate groot dat het doorslaggevend is voor de keuze voor een specifiek vaccin. De mate van

kosteneffectiviteit van verschillende vaccinatiescenario's krijgt dan meer gewicht. Er zou volgens de commissie gekozen moeten worden voor een scenario waarbij de kosteneffectiviteit van vaccinatie de referentiewaarde voor preventieve maatregelen niet overschrijdt. Het is mogelijk dat in een dergelijk scenario meerdere vaccins worden ingezet. Uitbreiding naar meerdere typen vaccins zal de uitvoering complexer maken. Het is volgens de commissie dan ook van belang om voor de borging van de kwaliteit van het vaccinatieprogramma niet meer vaccins in te zetten dan redelijkerwijs uitvoerbaar is.

5.2 Vervolgadvisering

Er vindt veel onderzoek plaats naar verschillende griepvaccins, zoals een mRNA-griepvaccin, een universeel griepvaccin en een combinatie mRNA-vaccin (griep + COVID-19). De registratie van zo'n nieuw vaccin zou aanleiding kunnen geven om opnieuw over griepvaccins te adviseren. Daarnaast wordt mogelijk de leeftijdsregistratie van bijvoorbeeld het vaccin met verhoogde dosis antigeen aangepast naar 50 jaar en ouder in plaats van 60 jaar en ouder.[74] Medische risicogroepen van 50 tot 60 jaar zouden dan in aanmerking kunnen komen voor 2 vernieuwde vaccins. Zo'n aanpassing zou tevens aanleiding kunnen geven om opnieuw over griepvaccins te adviseren.

literatuur

1 Gezondheidsraad. *Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling 2021*. Den Haag: Gezondheidsraad 2021; Publicatie nr. 2021/39.

2 Gezondheidsraad. *Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatie nr. 2007/09.

3 Gezondheidsraad. *Grip op griep*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatie nr. 2014/16.

4 ECDC. *Systematic review update on the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratoryconfirmed influenza in individuals aged 18 years and over*. Stockholm: ECDC, 2024.

5 WHO. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season - meeting report 29 September*. 2023. https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-southern-hemisphere-influenza-season.

6 WHO. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season - meeting report 23 February*. 2024. https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season.

7 Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. *Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines*. Scand J Immunol 2004; 59(1): 1-15.

8 Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang C, Anaya JM, Gershwin ME. *Original antigenic sin: A comprehensive review*. J Autoimmun 2017; 83: 12-21.

9 Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Levêque A, Moren A, Sullivan SG. *Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies*. J Infect 2017; 75(5): 381-394.

10 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. *Samenvatting van de productkenmerken - Influvac Tetra - versie 11-07-2023*. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h119816_smpc.pdf.

11 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. *Samenvatting van de productkenmerken - Vaxigrip Tetra - versie 21-07-2023*. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h117963_smpc.pdf.

12 European Medicines Agency. *Samenvatting van de productkenmerken - Flucelvax Tetra - versie 15-12-2023*. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flucelvax-tetra.

13 European Medicines Agency. *Samenvatting van de productkenmerken - Supemtek - versie 20-12-2023*. https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/supemtek-epar-product-information_nl.pdf.

14 European Medicines Agency. *Samenvatting van de productkenmerken - Fluad Tetra - versie 15-12-2023*. https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/fluad-tetra-epar-product-information_nl.pdf.

[15] College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. *Samenvatting van de productkenmerken - Efluelda Tetra - versie 27-03-2024*. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h124920_smpc.pdf.

[16] Wang WC, Sayedahmed EE, Sambhara S, Mittal SK. *Progress towards the Development of a Universal Influenza Vaccine*. Viruses 2022; 14(8): 1684.

[17] Hu L, Lao G, Liu R, Feng J, Long F, Peng T. *The race toward a universal influenza vaccine: Front runners and the future directions*. Antiviral Res 2023; 210: 105505.

[18] Trombetta CM, Montomoli E. *Influenza immunology evaluation and correlates of protection: a focus on vaccines*. Expert Rev Vaccines 2016; 15(8): 967-976.

[19] Coudeville L, Bailleux F, Riche B, Megas F, Andre P, Ecochard R. *Relationship between haemagglutination-inhibiting antibody titres and clinical protection against influenza: development and application of a bayesian random-effects model*. BMC Med Res Methodol 2010; 10: 18.

[20] Ferdinands JM, Blanton LH, Alyanak E, Chung JR, Trujillo L, Taliano J, et al. *Protection against influenza hospitalizations from enhanced influenza vaccines among older adults: A systematic review and network meta-analysis*. J Am Geriatr Soc 2024: online ahead of print.

[21] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. *Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults*. N Engl J Med 2014; 371(7): 635-645.

[22] Balasubramani GK, Choi WS, Nowalk MP, Zimmerman RK, Monto AS, Martin ET, et al. *Relative effectiveness of high dose versus standard dose influenza vaccines in older adult outpatients over four seasons, 2015-16 to 2018-19*. Vaccine 2020; 38(42): 6562-6569.

[23] Antonelli Incalzi R, Consoli A, Lopalco P, Maggi S, Sesti G, Veronese N, et al. *Influenza vaccination for elderly, vulnerable and high-risk subjects: a narrative review and expert opinion*. Intern Emerg Med 2024; 19(3): 619-640.

[24] Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. *High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update*. Vaccine X 2023; 14: 100327.

[25] Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. *Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older*. J Infect Dis 2009; 200(2): 172-180.

[26] Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, et al. *Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial*. Hum Vaccin Immunother 2021; 17(12): 5475-5486.

[27] Mombelli M, Neofytos D, Huynh-Do U, Sánchez-Céspedes J, Stampf S, Golshayan D, et al. *Immunogenicity of High-Dose Versus MF59-*

Adjuvanted Versus Standard Influenza Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: The Swiss/Spanish Trial in Solid Organ Transplantation on Prevention of Influenza (STOP-FLU Trial). Clin Infect Dis 2024; 78(1): 48-56.

[28] Colmegna I, Useche ML, Rodriguez K, McCormack D, Alfonso G, Patel A, et al. *Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double-blind, active-comparator trial*. Lancet Rheumatol 2020; 2(1): e14-e23.

[29] Ng TWY, Cowling BJ, Gao HZ, Thompson MG. *Comparative Immunogenicity of Enhanced Seasonal Influenza Vaccines in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Infect Dis 2019; 219(10): 1525-1535.

[30] Lai JJ, Lin C, Ho CL, Chen PH, Lee CH. *Alternative-Dose versus Standard-Dose Trivalent Influenza Vaccines for Immunocompromised Patients: A Meta-Analysis of Randomised Control Trials*. J Clin Med 2019; 8(5): 590.

[31] Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, et al. *Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial*. Lancet Respir Med 2017; 5(9): 738-746.

[32] Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Loiacono MM, et al. *A Pragmatic Randomized Feasibility Trial of Influenza Vaccines*. NEJM Evid 2023; 2(2): EVIDoa2200206.

[33] Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, Forshee RA, Foppa IM, Wernecke M, et al. *Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012-2013 and 2013-2014*. J Infect Dis 2017; 215(4): 510-517.

[34] Lu Y, Chillarige Y, Izurieta HS, Wei Y, Xu W, Lu M, et al. *Effect of Age on Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Aged ≥65 Years*. J Infect Dis 2019; 220(9): 1511-1520.

[35] Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. *Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018*. J Infect Dis 2019; 220(8): 1255-1264.

[36] Young-Xu Y, Thornton Snider J, Mahmud SM, Russo EM, Van Aalst R, Thommes EW, et al. *High-dose influenza vaccination and mortality among predominantly male, white, senior veterans, United States, 2012/13 to 2014/15*. Euro Surveill 2020; 25(19): 1900401.

[37] van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, Mahmud SM, Wilschut J, Postma M, et al. *Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study*. Vaccine 2020; 38(2): 372-379.

[38] Domnich A, Panatto D, Pariani E, Napoli C, Chironna M, Manini I, et al. *Relative effectiveness of the adjuvanted vs non-adjuvanted seasonal influenza vaccines against severe laboratory-confirmed influenza among hospitalized Italian older adults*. Int J Infect Dis 2022; 125: 164-169.

[39] Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodkin E, Krajden M, Ramler G, et al. *The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly*. Vaccine 2013; 31(51): 6122-6128.

[40] Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, et al. *Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective - A systematic review of recently published literature on real-world data*. Vaccine 2022; 40(22): 2999-3008.

[41] Coleman BL, Sanderson R, Haag MDM, McGovern I. *Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis*. Influenza Other Respir Viruses 2021; 15(6): 813-823.

[42] Poder A, Oberije J, Meyer J, Heymer P, Molrine D, Versage E, et al. *Immunogenicity and Safety of MF59-Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared with a Nonadjuvanted, Quadrivalent Influenza Vaccine in Adults 50-64 Years of Age*. Vaccines (Basel) 2023; 11(10): 1528.

[43] Frey SE, Reyes MR, Reynales H, Bermal NN, Nicolay U, Narasimhan V, et al. *Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects*. Vaccine 2014; 32(39): 5027-5034.

[44] Li Z, Zhao Y, Li Y, Chen X. *Adjuvantation of Influenza Vaccines to Induce Cross-Protective Immunity*. Vaccines (Basel) 2021; 9(2): 75.

[45] Minutello M, Senatore F, Cecchinelli G, Bianchi M, Andreani T, Podda A, et al. *Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons*. Vaccine 1999; 17(2): 99-104.

[46] Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, Sticchi L, Valle L, Montomoli E, et al. *Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses*. Vaccine 2008; 26(12): 1525-1529.

[47] Nolan T, Bravo L, Ceballos A, Mitha E, Gray G, Quiambao B, et al. *Enhanced and persistent antibody response against homologous and heterologous strains elicited by a MF59-adjuvanted influenza vaccine in infants and young children*. Vaccine 2014; 32(46): 6146-6156.

[48] Hsiao A, Yee A, Fireman B, Hansen J, Lewis N, Klein NP. *Recombinant or Standard-Dose Influenza Vaccine in Adults under 65 Years of Age*. N Engl J Med 2023; 389(24): 2245-2255.

[49] Zimmerman RK, Patricia Nowalk M, Dauer K, Clarke L, Raviotta JM, Balasubramani GK. *Vaccine effectiveness of recombinant and standard*

dose influenza vaccines against influenza related hospitalization using a retrospective test-negative design. Vaccine 2023; 41(35): 5134-5140.

50 Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, Goldenthal KL, Muse D, Callahan J, et al. *Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older*. N Engl J Med 2017; 376(25): 2427-2436.

51 Zimmerman RK, Dauer K, Clarke L, Nowalk MP, Raviotta JM, Balasubramani GK. *Vaccine effectiveness of recombinant and standard dose influenza vaccines against outpatient illness during 2018-2019 and 2019-2020 calculated using a retrospective test-negative design*. Hum Vaccin Immunother 2023; 19(1): 2177461.

52 Grant L, Whitaker JA, Yoon SK, Lutrick K, Bhargava S, Brown CP, et al. *Relative Effectiveness and Immunogenicity of Quadrivalent Recombinant Influenza Vaccine Versus Egg-Based Inactivated Influenza Vaccine Among Adults Aged 18-64 Years: Results and Experience From a Randomized, Double-Blind Trial*. Open Forum Infect Dis 2024; 11(10): ofae559.

53 Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, et al. *Comparative Effectiveness of Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Ages 65 Years and Older During the 2019-2020 Season*. Clin Infect Dis 2021; 73(11): e4251-e4259.

54 Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, Goldenthal KL, Muse D, Cox MMJ. *Randomized Comparison of Immunogenicity and Safety of Quadrivalent Recombinant Versus Inactivated Influenza Vaccine in Healthy Adults 18-49 Years of Age*. J Infect Dis 2017; 216(10): 1219-1226.

55 Bruxvoort KJ, Luo Y, Ackerson B, Tanenbaum HC, Sy LS, Gandhi A, et al. *Comparison of vaccine effectiveness against influenza hospitalization of cell-based and egg-based influenza vaccines, 2017-2018*. Vaccine 2019; 37(39): 5807-5811.

56 Martin ET, Cheng C, Petrie JG, Alyanak E, Gaglani M, Middleton DB, et al. *Low Influenza Vaccine Effectiveness Against A(H3N2)-Associated Hospitalizations in 2016-2017 and 2017-2018 of the Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network (HAIVEN)*. J Infect Dis 2021; 223(12): 2062-2071.

57 Stein AN, Mills CW, McGovern I, McDermott KW, Dean A, Bogdanov AN, et al. *Relative Vaccine Effectiveness of Cell- vs Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccine Against Test-Confirmed Influenza Over 3 Seasons Between 2017 and 2020 in the United States*. Open Forum Infect Dis 2024; 11(5): ofae175.

58 Klein NP, Fireman B, Goddard K, Zerbo O, Asher J, Zhou J, et al. *Vaccine effectiveness of cell-culture relative to egg-based inactivated influenza vaccine during the 2017-18 influenza season*. PLoS One 2020; 15(2): e0229279.

59 Coleman BL, Gutmanis I, McGovern I, Haag M. *Effectiveness of Cell-Based Quadrivalent Seasonal Influenza Vaccine: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Vaccines (Basel) 2023; 11(10): 1607.

60 Dawood FS, Naleway AL, Flannery B, Levine MZ, Murthy K, Sambhara S, et al. *Comparison of the Immunogenicity of Cell Culture-Based and Recombinant Quadrivalent Influenza Vaccines to Conventional Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccines Among Healthcare Personnel Aged 18-64 Years: A Randomized Open-Label Trial*. Clin Infect Dis 2021; 73(11): 1973-1981.

61 Naleway AL, Kim SS, Flannery B, Levine MZ, Murthy K, Sambhara S, et al. *Immunogenicity of High-Dose Egg-Based, Recombinant, and Cell Culture-Based Influenza Vaccines Compared With Standard-Dose Egg-Based Influenza Vaccine Among Health Care Personnel Aged 18-65 Years in 2019-2020*. Open Forum Infect Dis 2023; 10(6): ofad223.

62 Gezondheidsraad. *Vaccinatie van werknemers: griep*. Den Haag, 2023; Publicatie nr. 2023/05.

63 Trombetta CM, Gianchecchi E, Montomoli E. *Influenza vaccines: Evaluation of the safety profile*. Hum Vaccin Immunother 2018; 14(3): 657-670.

64 ECDC. *Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratoryconfirmed influenza in individuals aged 18 years and over*. Stockholm, 2020.

65 van der Pol S, Zeevat F, Postma MJ, Boersma C. *Cost-effectiveness of high-dose influenza vaccination in the Netherlands: Incorporating the impact on both respiratory and cardiovascular hospitalizations*. Vaccine 2024; 42(15): 3429-3436.

66 Calabrò GE, Boccalini S, Panatto D, Rizzo C, Di Pietro ML, Abreha FM, et al. *The New Quadrivalent Adjuvanted Influenza Vaccine for the Italian Elderly: A Health Technology Assessment*. Int J Environ Res Public Health 2022; 19(7): 4166.

67 Marbaix S, Dauby N, Mould-Quevedo J. *Cost-effectiveness of the adjuvanted quadrivalent influenza vaccine in the elderly Belgian population*. Expert Rev Vaccines 2023; 22(1): 608-619.

68 Technische werkgroep kosten en baten van preventie. *Preventie op waarde schatten*. 2023. https://open.overheid.nl/documenten/92ad7df5-0b1f-4dcc-b7f1-efb7cd6ee6b5/file

69 European Centre for Disease Prevention and Control. *Seasonal influenza vaccination recommendations and coverage rates in EU/EEA Member States – An overview of vaccination recommendations for 2021-22 and coverage rates for the 2018–19 to 2020–21 influenza seasons*. ECDC: 2023. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Seasonal_flu_vacc_recs_and_coverage_rates_EU_EEA.pdf.

70 JCVI. *JCVI statement on influenza vaccines for 2025 to 2026* 2024. https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccines-2025-to-2026-jcvi-advice/jcvi-statement-on-influenza-vaccines-for-2025-to-2026.

71 CDC. Advisory Committee on Immunization Practices. *Evidence to Recommendations (EtR) Framework: Higher Dose and Adjuvanted*

Influenza Vaccines for Persons Aged ≥65 Years. US Department of Health and Human Servicess. Atlanta: CDC; 2024. https://www.cdc.gov/acip/evidence-to-recommendations/influenza-older-adults-etr.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/influenza-older-adults-etr.html

[72] CDC. Advisory Committee on Immunization Practices. *GRADE: Higher Dose and Adjuvanted Influenza Vaccines for Persons Aged ≥65 Years*. US Department of Health and Human Servicess. Atlanta: CDC; 2024. https://www.cdc.gov/acip/grade/influenza-older-adults.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/influenza-older-adults.html#

[73] Heins M, Knottnerus B, Matser A, Hooiveld M. *Monitor Vaccinatiegraad Nationaal Programma Griepppreventie (NPG) 2022: monitor in het kort*. Utrecht, 2023.

[74] ClinicalTrials.gov. *A Phase 3, Randomized, Modified Double-blind, 2-arm Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of High-Dose Inactivated Influenza Vaccine (IIV-HD) Compared With a Standard-dose Inactivated Influenza Vaccine (IIV-SD) in Participants 50 Through 64 Years of Age [NCT06641180]*. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06641180?id=NCT06641180&rank=1.

Commissie en geraadpleegd deskundigen[a]

Samenstelling commissie Vaccinaties voor het advies *Inzet van vernieuwde typen griepvaccins in het Nationaal Programma Griepppreventie*

- prof. dr. J.M. Prins, hoogleraar interne geneeskunde, hoofd afdeling interne geneeskunde, Amsterdam UMC, *voorzitter*
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam, *vicevoorzitter*
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Maastricht UMC, GGD Zuid-Limburg,
- prof. dr. J. Berkhof, hoogleraar epidemiologie en biostatistiek, Amsterdam UMC
- prof. dr. M. Schim van der Loeff, hoogleraar Epidemiologie van Seksueel Overdraagbare Infecties, Amsterdam UMC, GGD Amsterdam
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- dr. R. van der Graaf, associate professor medische ethiek, UMC Utrecht
- dr. N.G. Hartwig, kinderarts-infectioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland
- dr. J.A.R. van den Hoek, reizigersgeneeskundige en gepensioneerd arts-infectieziektebestrijding, Amsterdam
- dr. S. Schoenmakers, gynaecoloog (perinatoloog), Erasmus MC, Rotterdam
- drs. E. Vlaanderen, arts maatschappij & gezondheid, stafarts, jeugdarts, GGD Hollands Noorden, Alkmaar
- dr. R.P. Venekamp, praktiserend huisarts, Huisartsenpraktijk Verwielstraat te Waalwijk, en universitair hoofddocent, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht

Geraadpleegd deskundigen[a]

- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- prof. dr. R. Sanders, hoogleraar experimentele vaccinologie, Amsterdam UMC
- prof. dr. M. Smalbrugge, specialist ouderengeneeskunde; hoogleraar ouderengeneeskunde, Amsterdam UMC, locatie VUmc

Waarnemers

- dr. A. van der Waal, Zorginstituut Nederland, Diemen
- dr. E. de Groot, Zorginstituut Nederland, Diemen
- drs. J.A. van Vliet, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- drs. T.E. Nutma, RIVM, Bilthoven
- dr. L. Wijnans, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht
- E. Lubbes, MSc., VWS, Den Haag
- R. de Vos, MSc., VWS, Den Haag

Secretarissen

- dr. J. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. K. Groeneveld, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. R. Hofman, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. P.A.J. Luijsterburg, Gezondheidsraad, Den Haag

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

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).
De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur. 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. Inzet van vernieuwde typen griepvaccins in het Nationaal Programma Griepppreventie. Den Haag: Gezondheidsraad 2024; publicatienr. 2024/18.

Auteursrecht voorbehouden