



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Influenzavaccinatie bij hartpatiënten voorkomt cardiale complicaties

Vollaard, A. M.; Slok, E. N. E.; Dijkman, P. R. M. van; Dekkers, O. M.; Groeneveld, G. H.

Citation

Vollaard, A. M., Slok, E. N. E., Dijkman, P. R. M. van, Dekkers, O. M., & Groeneveld, G. H. (2023). Influenzavaccinatie bij hartpatiënten voorkomt cardiale complicaties. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 167. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3775073>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3775073>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Influenzavaccinatie bij hartpatiënten voorkomt cardiale complicaties

Albert M. Vollaard, Edwin N.E. Slok, Paul R.M. van Dijkman, Olaf M. Dekkers en Geert H. Groeneveld

Samenvatting

Influenza verhoogt het risico op cardiale complicaties bij hartpatiënten. Daarom wordt influenzavaccinatie bij deze patiënten aanbevolen.

Influenzavaccinatie als secundaire preventie bij patiënten met coronairlijden was al onderzocht in vier kleine RCT's. Een meta-analyse hiervan liet zien dat cardiovasculaire sterfte statistisch significant afnam door vaccinatie. Een nieuwe, grote RCT bevestigt de effectiviteit en de veiligheid van vaccinatie.

Bij patiënten met hartfalen was er tot voor kort alleen observationeel onderzoek over het cardioprotectieve effect van influenzavaccinatie. Een nieuwe RCT bevestigt ook bij deze groep de eerdere uitkomsten.

In nieuwe meta-analyses met deze nieuwste data bij hartpatiënten blijkt influenzavaccinatie het risico op 'major adverse cardiovascular events' (MACE) met 25-34% te verminderen. Meer nadruk op de positieve bijdrage van influenzavaccinatie aan de vermindering van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij hartpatiënten is nodig, want al jaren ontvangt ruim 30% van de hartpatiënten in Nederland geen influenzavaccinatie.

Casus

Een 57-jarige man met hypertensie heeft afgelopen voorjaar een myocardinfarct doorgemaakt en krijgt daarom dit jaar voor het eerst de uitnodiging voor de jaarlijkse influenzavaccinatie van zijn huisarts. Hij vraagt zijn huisarts waarom hij die oproep heeft gekregen. Al heeft hij het nu aan zijn hart, hij heeft toch geen longproblemen? Hij heeft nooit veel last van de griep gehad en die enkele keer dat hij ziek werd, was hij met een paar dagen uitzieken weer beter. De patiënt voelt daarbij eigenlijk weinig voor vaccinaties en bij recente poliklinische controle bij de cardioloog is er ook niet over gesproken. De huisarts vraagt zich af of er stevige inhoudelijke argumenten zijn vóór influenzavaccinatie bij hartpatiënten in dergelijke situaties.

Al decennia lang wordt in het griepseizoen een verhoogde mortaliteit ten gevolge van ischemische hartaandoeningen waargenomen.¹ De samenhang tussen een recente influenza-infectie en ischemische cardiale events werd bevestigd in een analyse van 364 ziekenhuisopnames ten gevolge van een acuut myocardinfarct in Canada.² In de zeven dagen na een bewezen influenza-infectie was er een zes maal verhoogde kans op opname vanwege een myocardinfarct. Nog niet gepubliceerde gegevens uit Nederlands onderzoek door het Julius Centrum van UMC Utrecht, gepresenteerd op het European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 2023, laten dit verhoogde risico ook zien.

Ondanks het advies tot vaccinatie van hartpatiënten is in Nederland maar 69% van hen tegen influenza gevaccineerd.³ Dit percentage is al jaren onveranderd en dat betekent dat nog altijd ruim 30% niet gevaccineerd wordt. In dit artikel bespreken we de beschikbare literatuur over dit thema en verhelderen we de onderbouwing voor influenzavaccinatie bij hartpatiënten aan de hand van nieuwe gegevens uit onderzoek. Dit helpt om in het gesprek met hartpatiënten te benadrukken dat jaarlijkse influenzavaccinatie bij hen een net zo'n grote rol heeft in het voorkómen van nieuwe hartproblemen als de medicijnen die zij innemen.

Influenza en cardiale complicaties

De inflammatoire reactie op de virale infectie wordt als een van de pathofysiologische oorzaken van cardiale complicaties gezien.⁴ Pro-inflammatoire cytokines veroorzaken endotheeldisfunctie en progressie van atherosclerose. Daardoor kunnen plaqueruptuur en trombusvorming optreden. Daarnaast heeft een infectie indirecte effecten: het ontstaan van hypoxie en biomechanische stress door verhoogde myocardactiviteit en veranderingen in de vaattonus. Door de ischemie verhoogt influenza het risico op ventriculaire ritmestoornissen, met name als de linker ventrikel al beschadigd is.⁵ Ook kan een infectiegerelateerde myocarditis optreden. Gezien het risico op verslechtering van de bestaande atherosclerotische vaatconditie, kan influenzavaccinatie als secundaire preventie worden ingezet om het risico op nieuwe cardiale complicaties te verminderen. Dat werd voor hartpatiënten al langer aanbevolen door de American Heart Association, European Society of Cardiology en Heart Failure Society. Ook in Nederland wordt via het Nationaal Programma Grieppreventie vaccinatie geadviseerd van mensen met een 'chronische stoornis van de hartfunctie',

conform het advies van de Gezondheidsraad.⁶ Dit is door het Nederlands Huisartsen Genootschap vertaald naar registratiecodes voor coronairlijden, hartfalen, cardiomyopathie, ritmestoornissen, congenitale hartafwijkingen, klepaandoeningen en cardiale neoplasmata.⁷

Aanbeveling Gezondheidsraad

De Gezondheidsraad baseert zijn huidige aanbeveling voor influenzavaccinatie bij personen met een 'chronische stoornis van de hartfunctie' op drie meta-analyses, waaronder een Cochrane-review met meta-analyse uit 2015.⁸⁻¹⁰ Deze meta-analyses laten in wisselende mate een afname zien van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen ('major adverse cardiovascular events' (MACE), te weten: overlijden door een cardiovasculaire oorzaak, acuut myocardinfarct, revascularisatie).

De gebruikte RCT's in die meta-analyses hadden allemaal hun methodologische beperkingen of het betrof een analyse van alleen observationeel onderzoek om een beschermend effect van influenzavaccinatie tegen myocardinfarct vast te stellen bij personen met bewezen coronairlijden (effectiviteit: 29%; 95%-BI: 9-44).¹⁰ Om die reden wordt keer op keer gepleit voor betere, grotere en placebogecontroleerde onderzoeken.

De Cochrane-meta-analyse concludeerde dat het beperkte bewijs suggereerde dat influenzavaccinatie cardiovasculaire complicaties voorkómt bij personen met bewezen coronairlijden. Ook werd geconcludeerd dat er aanvullende data van betere kwaliteit nodig zijn om dit effect als secundaire preventie te bevestigen. Verder werd vastgesteld dat de bestaande RCT's te weinig bewijs leveren voor een rol van influenzavaccinatie bij de primaire preventie van cardiale complicaties.

In het Gezondheidsraadadvies werd geen onderbouwing geboden voor de aanbeveling van influenzavaccinatie bij andere categorieën hartpatiënten, waaronder patiënten met hartfalen (ruim 240.000 patiënten in Nederland, volgens de Hartstichting).

Literatuuronderzoek

Wij verrichtten een literatuuronderzoek in PubMed naar RCT's en meta-analyses of systematische reviews van het effect van influenzavaccinatie versus placebo ter preventie van cardiale complicaties bij hartpatiënten (cardiovasculaire aandoeningen, coronairlijden of hartfalen) tot publicatiedatum 01-05-2023. Onder de 1319 artikelen waren 5 RCT's (4 bij coronairlijden en 1 bij hartfalen) en daarnaast 21 meta-analyses/systematische reviews (17 bij coronairlijden c.q. cardiovasculaire ziekte, 4 exclusief bij hartfalen). Via de Cochrane-meta-analyse van RCT's bij coronairlijden kon nog een placebogecontroleerd onderzoek worden gevonden.¹¹ De vele herhaalde meta-analyses bij coronairlijden gingen bijna altijd uit van 4 bekende RCT's met soms ook additionele data uit observationeel onderzoek.

Effect bij coronairlijden

Tot de publicatie van een grote RCT in 2021 waren de onderzoeksgegevens over het effect van influenzavaccinatie als secundaire preventie bij patiënten met coronairlijden afkomstig uit vier relatief kleine RCT's, waarvan drie placebogecontroleerd.¹¹⁻¹⁴ De follow-upperiode na vaccinatie of placebo was daarin maximaal 12 maanden. In die vier onderzoeken bestonden de grootste patiëntengroepen uit 325 patiënten met coronairlijden die gevaccineerd werden en 333 controles.¹²

Niet in alle onderzoeken kon een significante afname worden aangetoond van de gecombineerde uitkomstmaat MACE. Het optreden van een myocardinfarct werd onderzocht in twee onderzoeken voor de totale patiëntengroep (influenzavaccinatie: n = 466; placebo: n = 470) en was niet-significant verlaagd in de 12 maanden na influenzavaccinatie (in het ene onderzoek 1,8 vs. 2,7% en in het andere 1,4 vs. 2,9%).^{11,12} Mogelijk was het door onvoldoende power niet mogelijk een significante daling aan te tonen, of was de follow-upperiode niet lang genoeg.

In de Cochrane-meta-analyse van deze vier RCT's is onderzocht of influenzavaccinatie (n = 832) het risico op cardiale complicaties vermindert in vergelijking met placebo of geen vaccinatie (n = 835) tot 1 jaar na vaccinatie.⁹ Deze analyse toonde aan dat cardiovasculaire mortaliteit statistisch significant afnam na vaccinatie (risk ratio (RR): 0,45; 95%-BI: 0,26-0,76). Andere cardiale uitkomstmaten werden niet gepoold geanalyseerd.

Deze Cochrane-meta-analyse en de door de Gezondheidsraad genoemde andere meta-analyse beoordeelden daarnaast ook twee andere placebogecontroleerde onderzoeken naar de effectiviteit van vaccins tegen influenza,^{8,9} waarin niet primair de rol van influenzavaccinatie als secundaire preventie bij hartpatiënten was onderzocht.^{15,16} In die onderzoeken werden naast infecties ook andere complicaties prospectief bijgehouden, waaronder cardiale complicaties. In deze grote onderzoeken (n = 6399) waren niet alle patiënten hartpatiënt; bij inclusie had slechts 14-16% een niet verder gespecificeerde cardiovasculaire aandoening. Hierdoor was de voorafkans op cardiale complicaties in de totale onderzoekspopulatie lager. Dat is waarschijnlijk de reden dat er geen significant effect op cardiovasculaire sterfte na vaccinatie in deze gepoolde onderzoeken kon worden waargenomen (RR: 0,70; 95%-BI: 0,06-7,62). Hierbij is er dus sprake van een mix van primair en secundair preventieonderzoek.

IAMI-onderzoek laat positief effect zien

Aanvullende data over het positieve effect van influenzavaccinatie bij bewezen coronairlijden kwamen in 2021 beschikbaar door het 'Influenza vaccination after myocardial infarction' (IAMI)-onderzoek, dat werd uitgevoerd in de jaren 2016-2020 in acht landen, zowel boven als beneden de evenaar.¹⁷ Hierin werden patiënten met een acuut myocardinfarct binnen 72 uur na coronairangiografie of een coronaire interventie in het ziekenhuis gevaccineerd met standaard geïnactiveerd influenzavaccin (n = 1272) of placebo (n = 1260), naast optimale cardiale therapie. In deze RCT waren dus meer patiënten met coronairlijden geïnccludeerd dan in de vier voorafgaande RCT's tezamen, conform de eerder uitgesproken wens tot een RCT met voldoende power.

De gecombineerde uitkomstmaat (overlijden, myocardinfarct of stenttrombose binnen 12 maanden na randomisatie) kwam minder vaak voor in de vaccingroep (5,3%) dan in de placebogroep (7,2%) (hazardratio (HR): 0,72; 95%-BI: 0,52-0,99). Cardiovasculair overlijden kwam statistisch significant minder vaak voor in de vaccingroep: 2,7% versus 4,5% (HR: 0,59; 95%-BI: 0,39-0,90). Het risico op myocardinfarct was niet significant lager: 2,0% versus 2,4% (HR: 0,86; 95%-BI: 0,50-1,46). Er waren geen verschillen tussen beide groepen in het optreden van – al dan niet ernstige – bijwerkingen in de week na vaccinatie.

Twee beperkingen van dit onderzoek zijn dat slechts 19% van de patiënten vrouw was en dat het onderzoek eerder werd gestopt in verband met het uitbreken van covid-19. Hierdoor werd het beoogde patiëntenaantal niet behaald. Vroegtijdig beëindigde onderzoeken kunnen het effect van een interventie overschatten.¹⁸

Effect bij hartfalen

Over het effect van influenzavaccinatie op de afname van cardiale complicaties en overlijden bij patiënten met hartfalen waren tot 2022 alleen data uit observationele onderzoeken beschikbaar. Deze observationele onderzoeken zijn in vier meta-analyses beoordeeld.¹⁹⁻²² Daaruit wordt duidelijk dat het algemene sterfterisico bij hartfalen dankzij influenzavaccinatie significant afneemt met 17 tot 25%.

Het enige recent gepubliceerde placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoek vergeleek bij patiënten met hartfalen het optreden van cardiale complicaties na jaarlijkse influenzavaccinaties (n = 2560) of placebo (n = 2569) in de periode 2015-2021 in tien landen in Azië, Midden-Oosten en Afrika.²³ Hartfalen was vooral het gevolg van ischemie (30%) of hypertensie (38%) en de meerderheid had hartfalen van NYHA-klasse II (klachten bij forse inspanning), terwijl 20% eerder een myocardinfarct had gehad. Gedurende de follow-upperiode van gemiddeld 2,3 jaar werd jaarlijks vaccin of placebo toegediend.

In het placebogecontroleerde onderzoek trad de gecombineerde uitkomstmaat (cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, CVA) tijdens de follow-upperiode op bij 14,8% van de vaccingroep versus 16,0% in de placebogroep (HR: 0,93; 95%-BI: 0,81-1,07).²³ Tijdens de maanden van het influenzaseizoen kwam de gecombineerde uitkomstmaat echter statistisch significant minder vaak voor bij gevaccineerde patiënten (HR: 0,82; 95%-BI: 0,68-0,99). De secundaire uitkomstmaten traden significant minder frequent op na vaccinatie: ziekenhuisopname in algemene zin (HR: 0,84; 95%-BI: 0,74-0,97) en pneumonie (HR: 0,58; 0,42-0,80). Andere secundaire uitkomstmaten, zoals overlijden, opname vanwege hartfalen en myocardinfarct, werden door vaccinatie niet significant verlaagd.

Nieuwe meta-analyses

In twee nieuwe meta-analyses zijn de data van de zojuist besproken RCT's toegevoegd aan die van al eerder gepubliceerde onderzoeken (tabel).^{4,24} Deze meta-analyses verschillen onderling in het aantal onderzoeken dat werd geanalyseerd en daardoor in de uiteindelijke grootte van hun effectschatting.

meta-analyse	populatie	uitkomstmaat; risk ratio (95%-BI)	
		ernstige cardiale gevolgen (MACE)	overlijden door cardiovasculaire oorzaak
Maniar ⁴	coronairlijden ^{12,13,14,17} gemengd ^{15,16*} hartfalen ²³	0,75 (0,57-0,97)	
	coronairlijden ^{11,12,13,14,17} gemengd ^{15,16*}		0,77 (0,39-1,50)
Behrouzi ²⁴	coronairlijden ^{12,13,14,17} gemengd ^{15,16*}	0,66 (0,53-0,83)	0,74 (0,41-1,30)
	recent acuut coronair syndroom ^{12,13,14,17}	0,55 (0,41-0,75)	0,44 (0,23-0,85)

MACE = 'major adverse cardiovascular events': overlijden door een cardiovasculaire oorzaak, acuut myocardinfarct, revascularisatie.

* Gemengd: bij randomisatie waren er zowel personen met als personen zonder cardiovasculaire aandoeningen.

Tabel

Positief effect van influenzavaccinatie als secundair preventiemiddel bij hartpatiënten

Meta-analyses van zeven RCT's

In de eerste meta-analyse werden zeven RCT's gepoold met de volgende patiëntenpopulaties:⁴ (a) patiënten met coronairlijden, inclusief patiënten uit de nieuwste RCT;^{12-14,17} (b) personen met en zonder hartaandoeningen uit twee RCT's naar de effectiviteit van vaccins tegen influenza;^{15,16} (c) patiënten met hartfalen uit die nieuwste RCT.²³ Niet alle patiënten in de RCT's hadden dus ischemisch hartlijden bij randomisatie. Uit deze meta-analyse bleek dat de 7076 personen die waren gevaccineerd tegen influenza een 25% lager risico op de gecombineerde uitkomstmaat MACE hadden (RR: 0,75; 95%-BI: 0,57-0,97) dan de 7063 personen die niet waren gevaccineerd; dit verschil was statistisch significant. Er werd geen significant risicoverschil gevonden in het optreden van algemene sterfte (RR: 0,84; 95%-BI: 0,54-1,33), cardiovasculaire sterfte (RR: 0,77; 95%-BI: 0,39-1,50) of myocardinfarct (RR: 0,75; 95%-BI: 0,52-1,10).

De tweede meta-analyse beoordeelde dezelfde zes RCT's waarin het effect van influenzavaccinatie op cardiovasculaire uitkomsten was onderzocht,¹²⁻¹⁷ maar niet de RCT waarin patiënten met hartfalen waren geïnccludeerd.²⁴ Zoals eerder gemeld omvatte deze analyse zowel personen met als zonder cardiale aandoeningen bij randomisatie. Ook de nieuwste, grote RCT bij patiënten met coronairlijden werd hierin meebeoordeeld.¹⁷ Volgens de gepoolde analyse van deze zes onderzoeken geeft influenzavaccinatie in de 12 maanden na de vaccinatie een 34% lager risico op MACE (RR: 0,66; 95%-BI: 0,53-0,83).

In de tweede meta-analyse is ook beoordeeld wat het effect van de vaccinatie was op alleen personen die een recent acuut coronair syndroom hadden gehad (zie de tabel).^{12-14,17} In deze groep werd een grotere risicoreductie gevonden (RR: 0,55; 95%-BI: 0,41-0,75). Dit is dus het effect van het gebruik van influenzavaccinatie als secundaire preventie, dat nu eindelijk met meer precisie in een grotere groep patiënten met coronairlijden kan worden vastgesteld dankzij de data van die grote RCT in 2021. Bij de specifieke groep die een recent acuut coronair syndroom heeft gehad, wordt na vaccinatie ook een statistisch significante daling van de cardiovasculaire sterfte gezien (RR: 0,44; 95%-BI: 0,23-0,85).

Het is niet te verwachten dat er nog meer gerandomiseerd onderzoek zal komen om het gunstige effect van influenzavaccinatie bij hartpatiënten nog accurater te schatten. Het is ethisch gezien niet mogelijk om een placebogecontroleerd onderzoek bij alleen vrouwen met coronairlijden te doen om het positieve effect, zoals gevonden bij mannen, te bevestigen. Dat geldt ook voor het onderzoek bij patiënten met hartfalen, dat plaatsvond in lage-inkomenslanden, waar influenzavaccinatie door financiële beperkingen nog geen onderdeel was van de aanbevolen standaardzorg van hartpatiënten. Na de gepubliceerde positieve uitkomsten en met de al bestaande aanbevelingen tot vaccinatie in de richtlijnen kan dergelijk placebogecontroleerd onderzoek uit ethisch oogpunt niet meer herhaald worden.

Conclusie en aanbevelingen

De nieuwe onderzoekdata van grote gerandomiseerde onderzoeken tijdens meerdere griepseizoenen in meerdere landen geven een betere onderbouwing voor de bestaande aanbeveling tot influenzavaccinatie bij hartpatiënten met coronairlijden en hartfalen. Deze goedkope, jaarlijkse interventie geeft dus naast een afname van het aantal luchtweginfecties door het influenzavirus ook een potentiële afname van 25-34% op het risico op cardiale complicaties en overlijden bij hartpatiënten. De uiteindelijke effectgrootte is

waarschijnlijk afhankelijk van hoeveel influenza er optreedt per influenzaseizoen en van de effectiviteit van het influenzavaccin. Die effectiviteit kan per seizoen verschillen, afhankelijk van de 'match' van de influenzavirustammen in het vaccin met de virussen die circuleren.

De meest uitgesproken reductie van cardiale complicaties treedt op bij patiënten met coronairlijden, zoals de patiënt in de casus aan het begin van dit artikel. De reductie van cardiovasculaire sterfte bij coronairlijden van circa 40% door influenzavaccinatie komt overeen met die van andere secundaire preventieve maatregelen, zoals statines of bètablokkers.²⁵ De aanbeveling om hartpatiënten tegen influenza te vaccineren is daarom een klasse I – dat wil zeggen: sterke – aanbeveling in de richtlijn van de American Heart Association van 2023 voor coronairlijden.²⁶ In een gerandomiseerd onderzoek is nu ook bij patiënten met hartfalen een positief effect tijdens het griepseizoen waargenomen. Bij hartpatiënten is influenzavaccinatie daarom een essentieel secundair preventiemiddel, naast de andere bekende strategieën. Het is ook een veilige interventie in de acute setting van een myocardinfarct, zoals bleek uit de IAMI-trial. Evenmin is er risico op niet-ischemische complicaties; myocarditis lijkt niet vaker voor te komen na influenzavaccinatie.²⁷

Aanbevelingen

Artsen zouden bij hartpatiënten moeten nagaan of zij gevaccineerd zijn en hen jaarlijks wijzen op de mogelijkheid zich te laten vaccineren bij de huisarts, of zo nodig de huisarts daarom verzoeken als de hartpatiënt nog niet geselecteerd is. Bij hartpatiënten zou in het patiëntendossier als vast onderdeel van cardiovasculair risicomanagement moeten staan of zij een aanbeveling tot vaccinatie hebben gehad en of vaccinatie heeft plaatsgevonden. Artsen kunnen hartpatiënten vertellen dat influenzavaccinatie het risico op nieuwe hartproblemen helpt verminderen en veilig is. Ook moet net voor of tijdens het influenzaseizoen worden overwogen niet-gevacceerde hartpatiënten direct in het ziekenhuis te vaccineren tijdens poliklinisch bezoek of bij opname.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D7829
- RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven: dr. A.M. Vollaard, internist-infectioloog; drs. E.N.E. Slok, arts. Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden; afd. Cardiologie: dr. P.R.M. van Dijkman, cardioloog; afd. Klinische epidemiologie en Endocrinologie: prof. O.M. Dekkers, internist en klinisch epidemioloog; afd. Interne geneeskunde en Infectieziekten: dr. G.H. Groeneveld, internist acute geneeskunde en infectioloog.
- Contact: A.M. Vollaard (albert.vollaard@rivm.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 4 oktober 2023
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2023;167:D7829

Literatuur

1. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol.* 2004;160:492-502. [Medline](#)
2. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-53. [Medline](#)
3. Heins M, Hooiveld M, Korevaar J. [Monitor Vaccinatiegraad Nationaal Programma Grieppreventie 2019](#). Utrecht: Nivel; 2021. <https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/1004276.pdf>.
4. Maniar YM, Al-Abdouh A, Michos ED. Influenza vaccination for cardiovascular prevention: Further insights from the IAMI trial and an updated meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 2022;24:1327-1335. [doi:10.1007/s11886-022-01748-8](#)
5. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Safavi-Naeini P, Razavi M, Miller CC. Effect of high influenza activity on risk of ventricular arrhythmias requiring therapy in patients with implantable cardiac defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators. *Am J Cardiol.* 2019;124:44-50. [Medline](#)
6. Vaccinatie risicogroepen op grond van leeftijd en medische indicatie. Nr. 2021/39A/02. Den Haag: Gezondheidsraad; 2021.
7. NHG-Tabel 58: ICPC en griepselectie, Nederlands Huisartsen Genootschap, 8 april 2022. <https://referentiemodel.nhg.org/tabellen/899>, geraadpleegd 20 september 2023.
8. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2013;310:1711-20. [Medline](#)
9. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(5):CD005050. [doi:10.1002/14651858.CD005050.pub3](#). [Medline](#)
10. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, Macintyre CR. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart.* 2015;101:1738-47. [Medline](#)

11. Keshtkar-Jahromi M, Vakili H, Rahnavardi M, et al. The efficacy of influenza vaccination in reducing cardiovascular events in patients with coronary artery diseases: IVCAD study: P1418. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(4).
12. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 2008;29:1350-8. [Medline](#)
13. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J*. 2004;25:25-31. [doi:10.1016/j.ehj.2003.10.018](#). [Medline](#)
14. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:1730-5. [Medline](#)
15. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994;272:1661-5. [doi:10.1001/jama.1994.03520210045030](#). [Medline](#)
16. De Villiers PJ, Steele AD, Hiemstra LA, et al. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in adults 60 years of age and older. *Vaccine*. 2009;28:228-34. [Medline](#)
17. Fröbert O, Götberg M, Erlinge D, et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation*. 2021;144:1476-84. [Medline](#)
18. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005;294:2203-9. [Medline](#)
19. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. The effect of influenza vaccination on mortality and hospitalization in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2019;24:109-14. [Medline](#)
20. Gupta C, Sachdeva A, Khamar J, Bu C, Bartoszko J, Loeb M. Effectiveness of the influenza vaccine at reducing adverse events in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2022;40:3433-43. [Medline](#)
21. Poudel S, Shehadeh F, Zacharioudakis IM, et al. The effect of influenza vaccination on mortality and risk of hospitalization in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Open forum infectious diseases* 2019;6:ofz159. [Medline](#)
22. Rodrigues BS, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ, Caldeira D. Influenza vaccination in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart*. 2020;106:350-7. [Medline](#)
23. Loeb M, Roy A, Dokainish H, et al. Influenza vaccine to reduce adverse vascular events in patients with heart failure: a multinational randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2022;10:e1835-44. [Medline](#)
24. Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Association of influenza vaccination with cardiovascular risk: a meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e228873. [Medline](#)
25. Michos ED, Udell JA. Am I getting the influenza shot too?: Influenza vaccination as post-myocardial infarction care for the prevention of cardiovascular events and death. *Circulation*. 2021;144:1485-8. [Medline](#)
26. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the management of patients with chronic coronary disease: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148:e9-119. [Medline](#) [doi:10.1161/cir.0000000000001168](#).
27. Wang WH, Wei KC, Huang YT, Huang KH, Tsai TH, Chang YC. The incidence of myocarditis following an influenza vaccination: a population-based observational study. *Drugs Aging*. 2023;40:145-51. [Medline](#)