

Influenza 2017 - 2018

- Voor het seizoen 2017 – 2018 zullen twee tetravalente influenzavaccins en één trivalent influenzavaccin beschikbaar zijn; het zijn alle “geïnactiveerde” vaccins. Bij adolescenten en volwassenen zijn er geen klinisch relevante argumenten om een voorkeur te geven aan een trivalent of een tetravalent vaccin; bij kinderen verdient een tetravalent vaccin de voorkeur. Voor de vaccinatie dient prioriteit te worden gegeven aan de personen met risico van complicaties.

- In België en elders wordt vaccinatie tegen influenza van personen werkzaam in de gezondheidssector aanbevolen, met als belangrijkste verwachting kwetsbare patiënten te beschermen. Volgens twee recente analyses is de onderbouwing voor deze aanbeveling niet sterk, en is de beschikbare evidentie enerzijds onvoldoende om verplichte vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel op te leggen, maar laat ze anderzijds niet toe om initiatieven te verwerpen die vaccinatie op vrijwillige basis aanmoedigen.

- Een Nederlands onderzoek concludeert dat het dominant-circulerende virustype en de matching met de vaccinstammen bepalende factoren zijn voor de doeltreffendheid van het influenzavaccin. In slechts 4 van de in deze studie 11 onderzochte seizoenen was er matching, met in die seizoenen een doeltreffendheid van 40%.

Samenstelling en specialiteiten van de influenzavaccins 2017-2018

Voor het influenzaseizoen 2017-2018 wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) volgende samenstelling aanbevolen.

Trivalente influenzavaccins

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 of een verwante stam
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) of een verwante stam
- B/Brisbane/60/2008 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Victoria-lijn”)

Tetravalente influenzavaccins

De drie bestanddelen van de trivalente vaccins en daarenboven

- B/Pukhet/3073/2013 of een verwante stam (de zogenaamde “B-Yamagata-lijn”).

Er is ten opzichte van het influenzaseizoen 2016-2017 een aanpassing van de stam van de H1N1-component; de andere componenten zijn ongewijzigd. Alle specialiteiten (op basis van geïnactiveerd influenzavirus) beantwoorden aan de normen van de WGO voor 2017-2018. Het gaat over de volgende specialiteiten.

- Trivalent vaccin: Influvac S®.

- Tetravalente vaccins: α-RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®.

Deze vaccins zullen op onze website vermeld worden met de update van augustus 2017.

Wanneer de arts op het voorschrift “Influenzavaccin” vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, mag de apotheker zowel één van de tetravalente vaccins als het trivalente vaccin afleveren.

Een trivalent of een tetravalent vaccin ?

- Bij *adolescenten* en *volwassenen* zijn er geen klinisch relevante argumenten om een voorkeur te geven aan een trivalent dan wel een tetravalent vaccin. Beide types vaccins bieden gelijkwaardige bescherming tegen influenza A, het gevaarlijkste type bij volwassenen.
- Bij *kinderen* zijn er wel argumenten om te kiezen voor een tetravalent vaccin: bij kinderen is de ziektelast door influenza B-virusinfectie groter dan bij volwassenen, en jonge kinderen hebben nog weinig of geen contact gehad met influenza B, en hebben dus nog geen immuniteit tegen influenza B opgebouwd.
- De Hoge Gezondheidsraad geeft in haar [advies voor het influenzaseizoen 2017-2018](#) geen duidelijke voorkeur voor de keuze tussen een trivalent en een tetravalent vaccin, behalve dat een tetravalent vaccin wordt aanbevolen voor kinderen ouder dan 3 jaar die behoren tot de risicogroepen en voor zwangere vrouwen.

- De aanbeveling van de HGR om de tetravalente vaccins pas te gebruiken vanaf de leeftijd van 3 jaar, is gebaseerd op de informatie in de SKP's van α-Rix-Tetra® en Vaxigrip Tetra®: daarin wordt vermeld dat doeltreffendheid en veiligheid niet zijn vastgesteld bij kinderen jonger dan 3 jaar. In de SKP's van het trivalent vaccin wordt vermeld dat het kan gebruikt worden vanaf de leeftijd van 6 maanden, en dat “de klinische gegevens bij kinderen van 6 tot 35 maanden beperkt zijn.” Er zijn wetenschappelijk gezien geen voor de hand liggende argumenten om te denken dat de tetravalente vaccins bij de zeer jonge kinderen minder veilig zouden zijn dan de trivalente vaccins. In studies met andere, in België niet-gespecialiseerde tetravalente vaccins (waarvan sommige volgens de SKP kunnen gebruikt worden vanaf 6 maanden) bleken er, ten opzichte van trivalente vaccins, weinig verschillen in het veiligheidsprofiel, tenzij dat er met het tetravalente vaccin een geringe toename in reacties ter hoogte van de injectieplaats was (Bron: Centers for Disease Control and Prevention, Verenigde Staten, via www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6505a1.htm).

- De aanbeveling om ook bij zwangere vrouwen bij voorkeur het tetravalente vaccin te gebruiken, heeft te maken met de hypothese dat vaccinatie van de zwangere vrouw leidt tot bescherming van de pasgeborene (zie daaromtrent ook [Folia november 2013 “Vaccinatie tegen influenza bij zwangere vrouwen”](#)).

Prioritaire vaccinatie van de risicogroepen

Voor de vaccinatie dient prioriteit te worden gegeven aan de risicogroepen. De risicogroepen zoals vastgelegd door de [Hoge Gezondheidsraad voor het seizoen 2017-2018](#) zijn niet gewijzigd ten opzichte van vorig seizoen, en zijn te

vinden in het [Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium \(hoofdstuk 12.1.1.5\)](#). De belangrijkste doelgroep voor vaccinatie zijn de personen met risico van influenzacomplicaties.

De Hoge Gezondheidsraad heeft voor seizoensgebonden influenza de risicogroepen gedefinieerd, en dit in volgorde van prioriteit voor het geval er zich een schaarste aan influenzavaccin zou voordoen. Het gaat om volgende groepen.

- Groep 1: personen met een hoger risico van complicaties bij influenza, d.w.z.
 - zwangere vrouwen in het tweede of derde zwangerschapstrimester;
 - patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen, hart, lever, nieren, aan metabole of neuromusculaire aandoeningen of aan immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd);
 - personen vanaf 65 jaar;
 - personen die in een instelling opgenomen zijn;
 - kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder chronische behandeling met acetylsalicylzuur.
 - Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector.
 - Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen als
 - de risicopersonen van groep 1;
 - kinderen jonger dan 6 maanden.
- Daarnaast raadt de Hoge Gezondheidsraad vaccinatie ook aan bij alle personen tussen 50 en 64 jaar, zelfs indien ze niet aan een risicoaandoening lijden, vooral als ze roken, excessief drinken of zwaarlijvig zijn.

De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie onder andere ook aan bij "personen werkzaam in de gezondheidssector".

Vaccinatie tegen influenza van personen werkzaam in de gezondheidssector

In België, zoals in vele andere landen, wordt aan personeel werkzaam in de gezondheidssector aanbevolen om zich te laten vaccineren tegen influenza, met als belangrijkste verwachting kwetsbare patiënten te beschermen. De studies die meestal worden geciteerd om deze aanbeveling te onderbouwen, zijn vier cluster-gerandomiseerde studies, d.w.z. studies waarbij de randomisatie niet gebeurt per individu, maar wel per groep individuen, waar bijvoorbeeld in sommige instellingen wel, en in andere niet wordt gevaccineerd. De vier dergelijke studies die hierover werden gepubliceerd waren geïncorporeerd in een *Cochrane Review*¹ (laatste update 2016) over het effect van influenzavaccinatie van personen werkzaam in zorginstellingen voor 60-plussers op het optreden van influenza of de complicaties ervan bij de residenten; ze worden ook besproken in een kritische analyse in *PLoS ONE*² (2017). Het besluit van zowel de *Cochrane Review* als de *PLoS ONE*-analyse is dat er geen overtuigend bewijs van bescherming is, en dat de vier studies belangrijke methodologische beperkingen vertonen (hoog risico van bias, onvoldoende statistische power voor de klinische eindpunten). Op basis van deze studies is een gefundeerd advies over het effect van vaccinatie van het gezondheids personeel op influenza-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij de kwetsbare patiënt niet mogelijk. Er is nood aan kwaliteitsvolle studies die toelaten het effect van de vaccinatie beter in te schatten. De auteurs

van het artikel in *PLoS ONE* besluiten dat de evidentie onvoldoende is om verplichte vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel op te leggen, maar evenmin toelaat om initiatieven te verwerpen die vaccinatie op vrijwillige basis aanmoedigen.

- De *Cochrane Review*¹ toonde geen statistisch significant effect van influenzavaccinatie van gezondheids personeel op het optreden van laboratorium-bevestigde influenza-infectie of de complicaties ervan bij de residenten (lage luchtweginfectie, hospitalisatie omwille van luchtwegaandoening, sterfte door luchtwegaandoening, globale sterfte). De auteurs van de *Cochrane Review* wijzen op het hoge risico van bias in de studies (vooral door twijfel over de blindering, hoge studie-uitval en de onvolledige vaccinatie in de interventiegroep) en lage "power" voor de klinische eindpunten, waardoor de kwaliteit van de evidentie werd geklasseerd als "matig", "laag" of "zeer laag". De auteurs van de *Cochrane Review* besluiten dan ook dat er nood is aan evidentie van goede kwaliteit over het voordeel van vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel. Er is ook nood aan evidentie van goede kwaliteit over de werkzaamheid van de combinatie ervan met andere maatregelen die in mindere of meerdere mate de incidentie van influenza kunnen beïnvloeden: vaccinatie van de residenten, handen wassen, masker dragen, vroegtijdige detectie van laboratorium-bevestigde influenza, quarantaine van een afdeling of instelling bij een influenza-uitbraak, dadelijk opstarten van antivirale middelen, gezondheidswerkers met een influenza-achtig beeld vragen om thuis te blijven, en opname van nieuwe residenten vermijden tijdens een uitbraak.
- Volgens de auteurs van de analyse in *PLoS ONE*² is in de vier betrokken studies het beschermend effect op influenza-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij de residenten door vaccinatie van het gezondheids personeel sterk overschat, wat te maken heeft met de opzet van de studies. Er blijft volgens de auteurs van de analyse nog veel onduidelijkheid over de fractie van de morbiditeit en mortaliteit bij residenten die kan voorkomen worden door influenzavaccinatie van het personeel. De auteurs besluiten dat de huidige evidentie onvoldoende is om verplichte vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel op te leggen, maar evenmin toelaat om initiatieven die vaccinatie op vrijwillige basis aanmoedigen te verwerpen.

Onderzoek naar de doeltreffendheid van influenzavaccinatie in Nederland

In een patiënt-controle onderzoek uitgevoerd op basis van gegevens verzameld in de eerste lijn in Nederland over 11 influenzaseizoenen (2003/2004 tot 2013/2014), werd onderzocht wat de relatie is tussen de circulerende influenzavirussen, de "match" met het vaccin en de doeltreffendheid van het influenzavaccin (gedefinieerd als bescherming tegen laboratorium-bevestigde influenza-infectie).³ Ondanks de beperkingen inherent aan observationeel onderzoek, zijn een aantal bevindingen interessant. In 7 van de 11 seizoenen was er "mismatch", d.w.z. dat er geen overeenkomst was tussen de circulerende influenzavirussen en de influenzastammen in het vaccin. In de seizoenen met mismatch was de bescherming beperkt: slechts 20% (statistisch niet significant); in de seizoenen met volledige of gedeeltelijke match was de bescherming 40% (statistisch significant). Het influenzavaccin had globaal gezien een grotere doeltreffendheid tegen de influenzavirussen A/H1N1 en

A/H1N1/pdm09 en de twee influenza B-viruslijnen, en een lagere doeltreffendheid tegen de influenzavirussen A/H3N2. De bescherming van het influenzavaccin was vooral laag in de seizoenen waarin de A/H3N2-virussen de dominant circulerende virussen waren. De onderzoekers besluiten dat de procedures voor vaccinproductie dringend moeten verbeterd worden, en dat meer inzicht nodig is in de factoren die de bescherming van het vaccin tegen infecties door het A/H3N2-virus bepalen.

- De gegevens voor dit onderzoek werden verzameld in peilstations van NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn. "Patiënten" in dit patiënt-controle onderzoek (*case-control* studie) waren personen met een influenza-achtig beeld of acute luchtweginfectie bij wie een neus- en keelmonster positief was voor influenza A- of B-virus (n = 1.422). "Controles" waren personen met een influenza-achtig beeld of acute luchtweginfectie bij wie het monster negatief was (n = 3.410).
- De doeltreffendheid van de vaccinatie werd uitgedrukt als IVE (*influenza vaccine effectiveness*), d.w.z. $(1 - \text{odds ratio}) \times 100\%$, waarbij de *odds ratio* (OR) de ratio is tussen de kans op influenzavaccinatie tussen "patiënten" en "controles".
- De IVE over alle seizoenen was 29% (95%-BI: 11-43).
- De IVE was 40% (95%-BI: 18 tot 56) voor de seizoenen waarin er een volledige of gedeeltelijke vaccinmatch was (4 van de 11 seizoenen).
- De IVE was 20% (95%-BI: -5 tot 38) voor de seizoenen met een mismatch (7 van de 11 seizoenen).

- De IVE over alle seizoenen voor de verschillende subtypes was als volgt (onafhankelijk van match of mismatch).
 - Tegen influenza A/H1N1 (tot en met seizoen 2008-2009): 77% (95%-BI: 37 tot 92),
 - Tegen influenza A/H1N1/pdm09 (vanaf seizoen 2009-1010): 47% (95%-BI: 22 tot 64)
 - Tegen influenza A/H3N2: 20% (95%-BI: -4 tot 38)
 - Tegen influenza B: 64% (95%-BI: 50 tot 74).

Specifieke bronnen

- 1 Thomas RE, Jefferson T en Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD005187. (doi: [10.1002/14651858.CD005187.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005187.pub5).)
- 2 De Serres G, Skowronski DM, Ward BJ, Gardam M, Lemieux C, Yassi A, et al. (2017) Influenza Vaccination of Healthcare Workers: Critical Analysis of the Evidence for Patient Benefit Underpinning Policies of Enforcement. PLoS ONE 12(1): e0163586. (doi:[10.1371/journal.pone.0163586](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163586)); via <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163586>
- 3 van Doorn E, Darvishian M, Dijkstra F, Bijlsma MJ et al. Effectiviteit van influenzavaccinatie in Nederland*. Dominant circulerend virustype en match met vaccinstam zijn bepalend. Ned Tijdschr Geneesk. 2017;161:D1648
Eveneens verschenen als: Darvishian M, Dijkstra F, van Doorn E, Bijlsma MJ et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the Netherlands from 2003/2004 through 2013/2014: The Importance of Circulating Influenza Virus Types and Subtypes. PLoS ONE 2017;12(1):e0169528 (via <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169528>)